

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 585.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

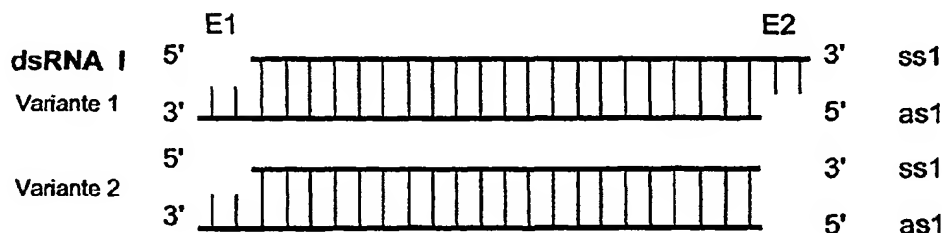
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WQ 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matrize dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in
5 diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I
10 und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Über-
15 hänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen
20 Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
25 stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Se-
30 quenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird
35 die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

15

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

20

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

25

30

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

35

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur
5 komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II
10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

15 Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

20 Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),
25

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),
30

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),
35

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- 5 Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 15 Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fig. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- 35 Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteins (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pCDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pCDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 10⁵ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

35

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet:
gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde;
nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden er-
25 möglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco`s modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham`s F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methylcarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methylcarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Mausfibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentration
von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den An-
15 sätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti[®]-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei 12.000xg für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, 12.000xg, 4°C). Das luftgetrocknete
- 5 Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1,
- 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren
- 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt
- 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all
- 30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160 SQ161	(A) 5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3' (B) 3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	2-22-0
S7/S12	SQ150 SQ162	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-0
S7/S11	SQ150 SQ163	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-2
S13	SQ164 SQ165	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-2
S13/14	SQ164 SQ166	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-0
S4	SQ167 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-2
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
K1B/ K2A	SQ154 SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-0
S1B/ S4A	SQ149 SQ167	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-0

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös
10 in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

15

20

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

25

30

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

5 Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)

10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.
15

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, 20 Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für 25 Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 30 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Pro-
tease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergier-
werkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis ab-
gekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt
und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert,
gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml
1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest.,
250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 10 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde 15 der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein 20 Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran 25 nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San- 30

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinomen, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well
15 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeitslösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bidest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammoniumpersulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semi-dry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h
 5 bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die
 10 Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pi-
 15 pettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-
 20 173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3'	2-19-2
	SQ169	(B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	
ES-8	SQ170	(A) 5'- AAGUUAAAAUCCCGUCGCUAU -3'	2⁵-19-2⁵
	SQ171	(B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	
ES2A/ ES5B	SQ172	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3'	0-22-2
	SQ173	(B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	
K2	SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-2
	SQ158	(B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA	-3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw. ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wiedergegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10⁵ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermischt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 μ g Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'- α^{32} P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Mamehama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

- has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.
- Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.
- Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.B.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.
- Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.
- 15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .
- 20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.
- Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- 10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- 30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caeno-*
10 *rhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic
20 and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

30

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
15 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht
30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
25

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.
- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
- 10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.
- 20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.
- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.
- 30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-
nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 men ist.
160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.
161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstan-det sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbin-
10 dungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

20

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
25 sidartigen Gebildes gewandt ist.

196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
- 5
199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
- 10
200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
- 15
201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,
- 20
- wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,
- und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
- 25
- einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,
- und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.
- 30
202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

- 10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

- 15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

- 20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

- 30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabrei-
25 chungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

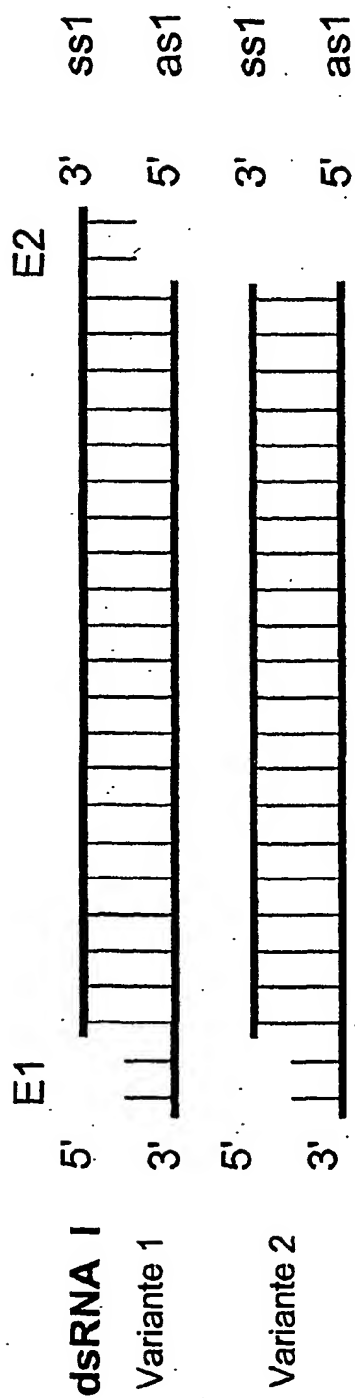


Fig. 1a

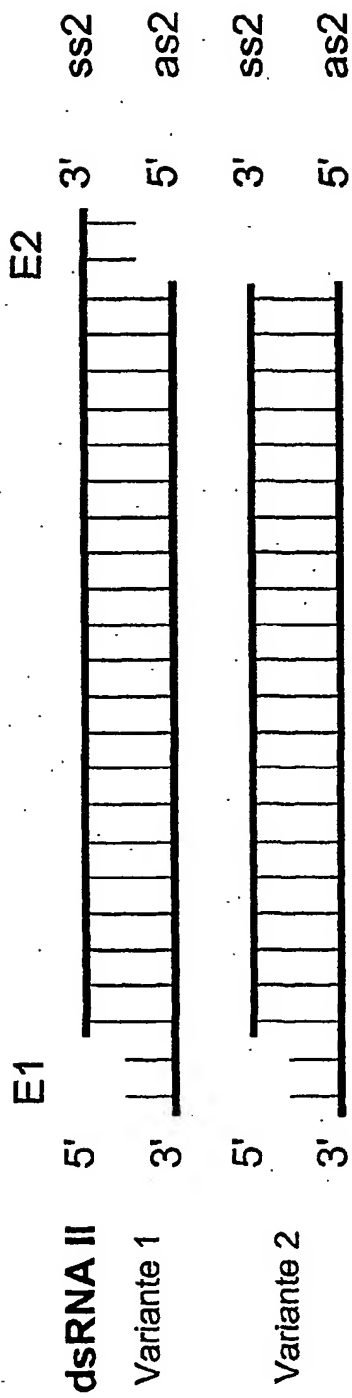


Fig. 1b

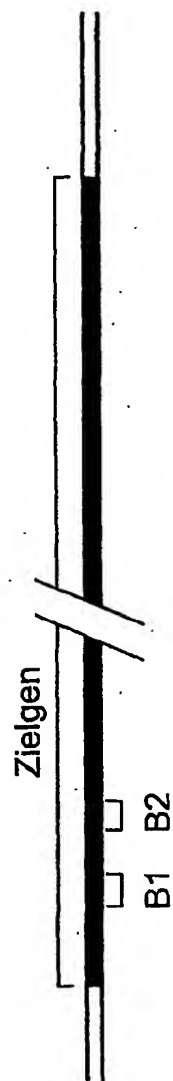


Fig. 2

2/20

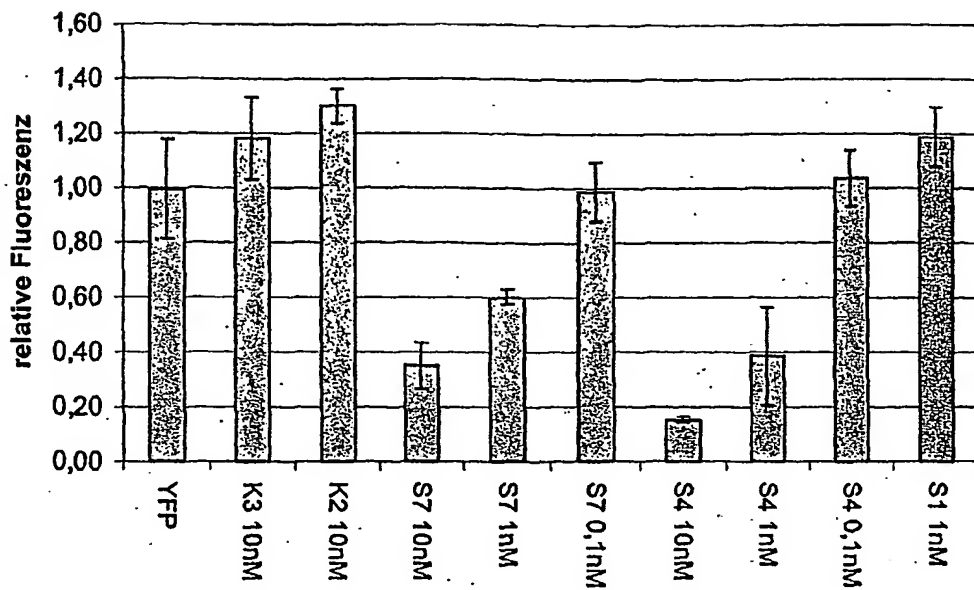


Fig. 3

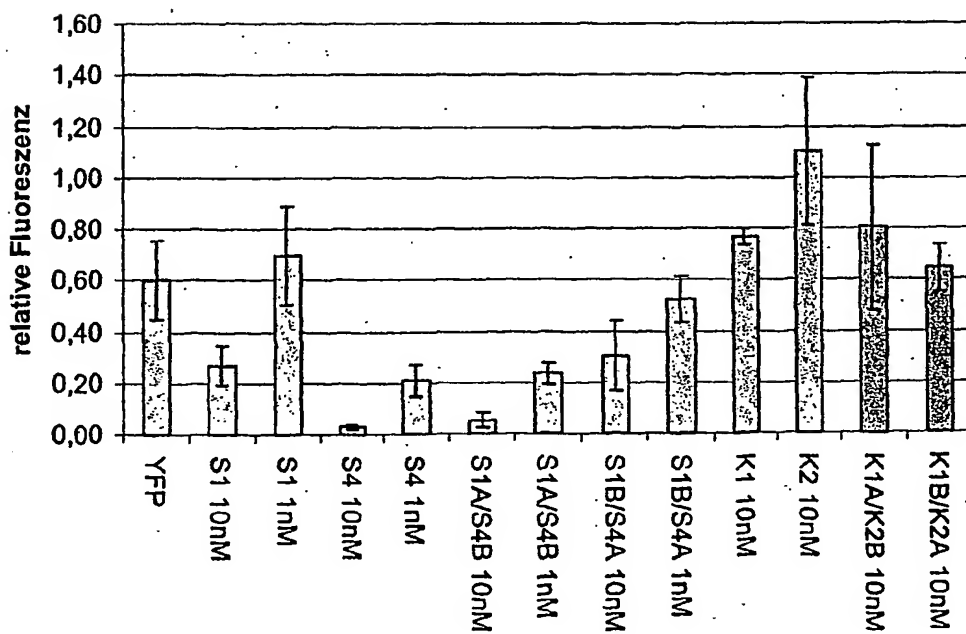


Fig. 4

3/20

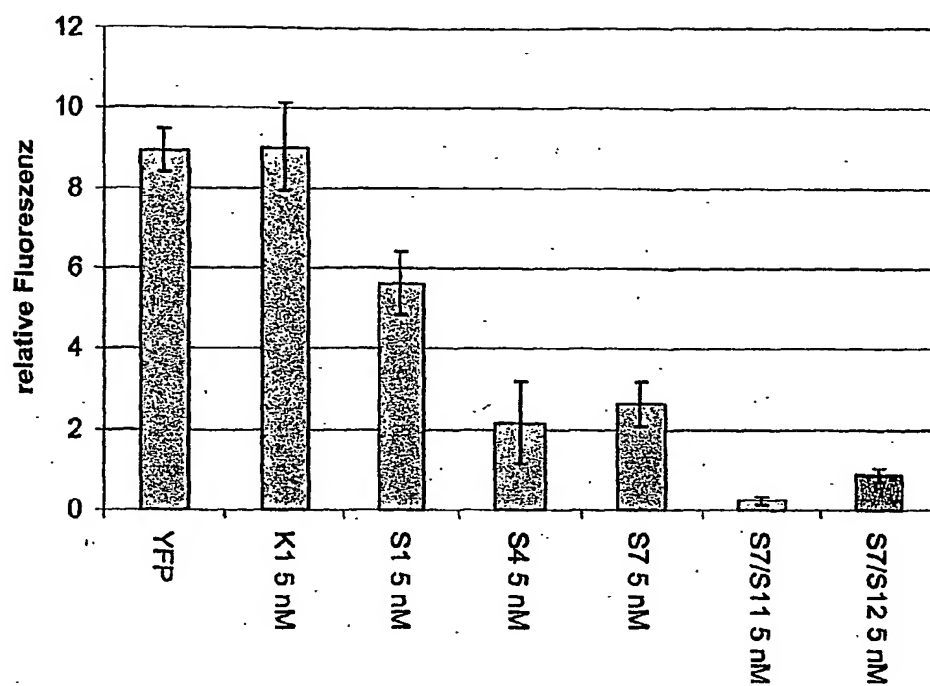


Fig. 5

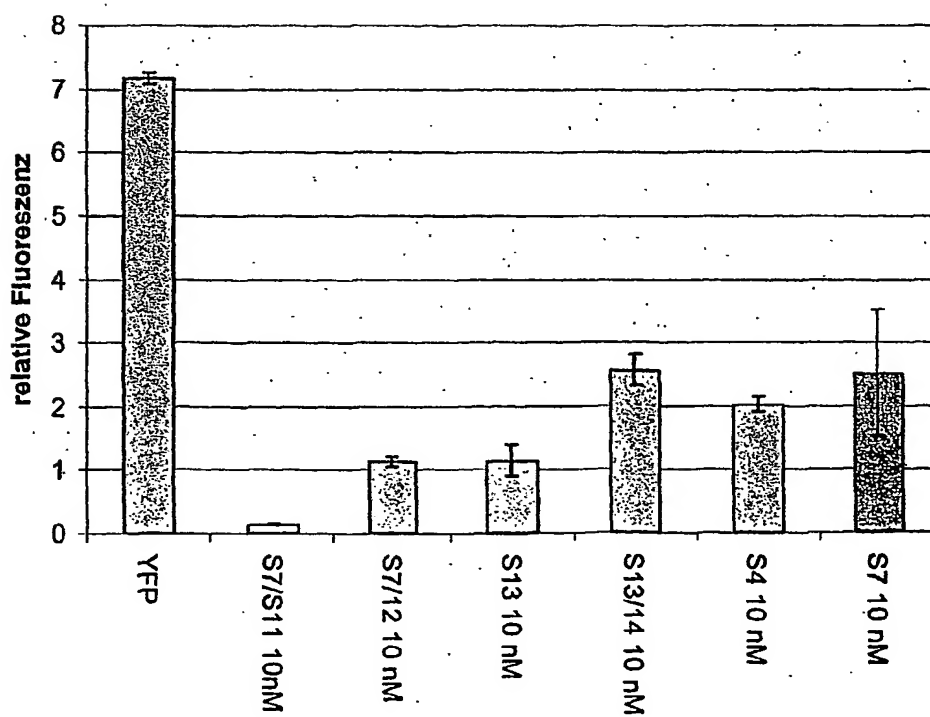


Fig. 6

4/20

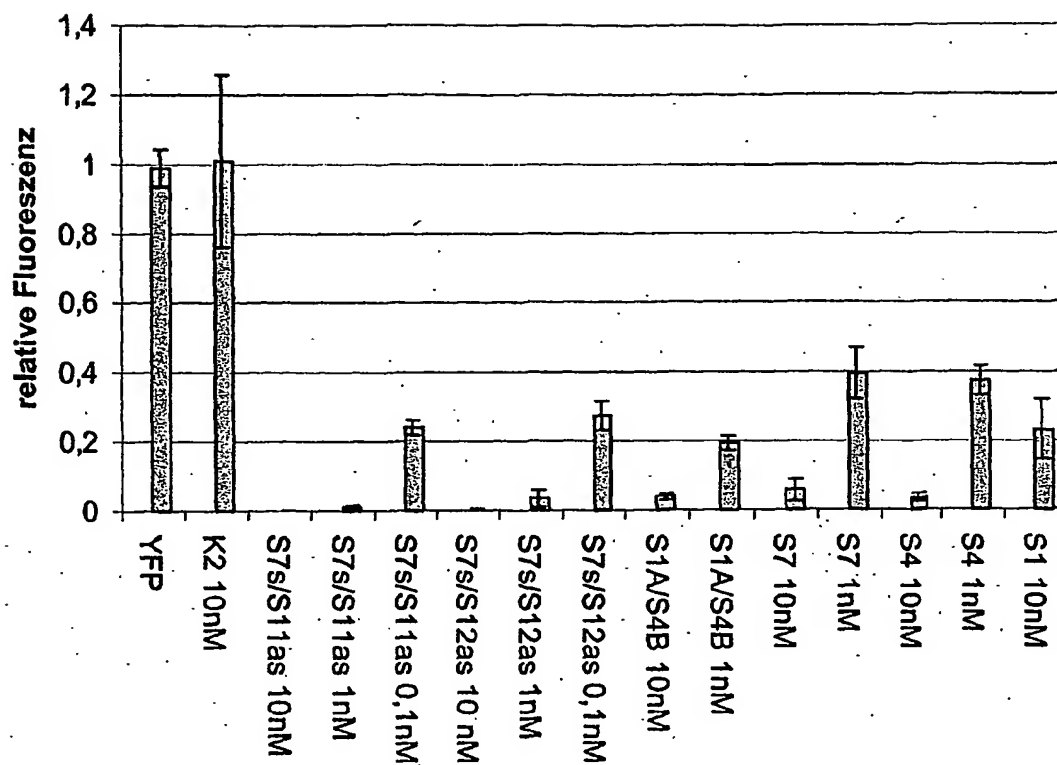


Fig. 7

5/20

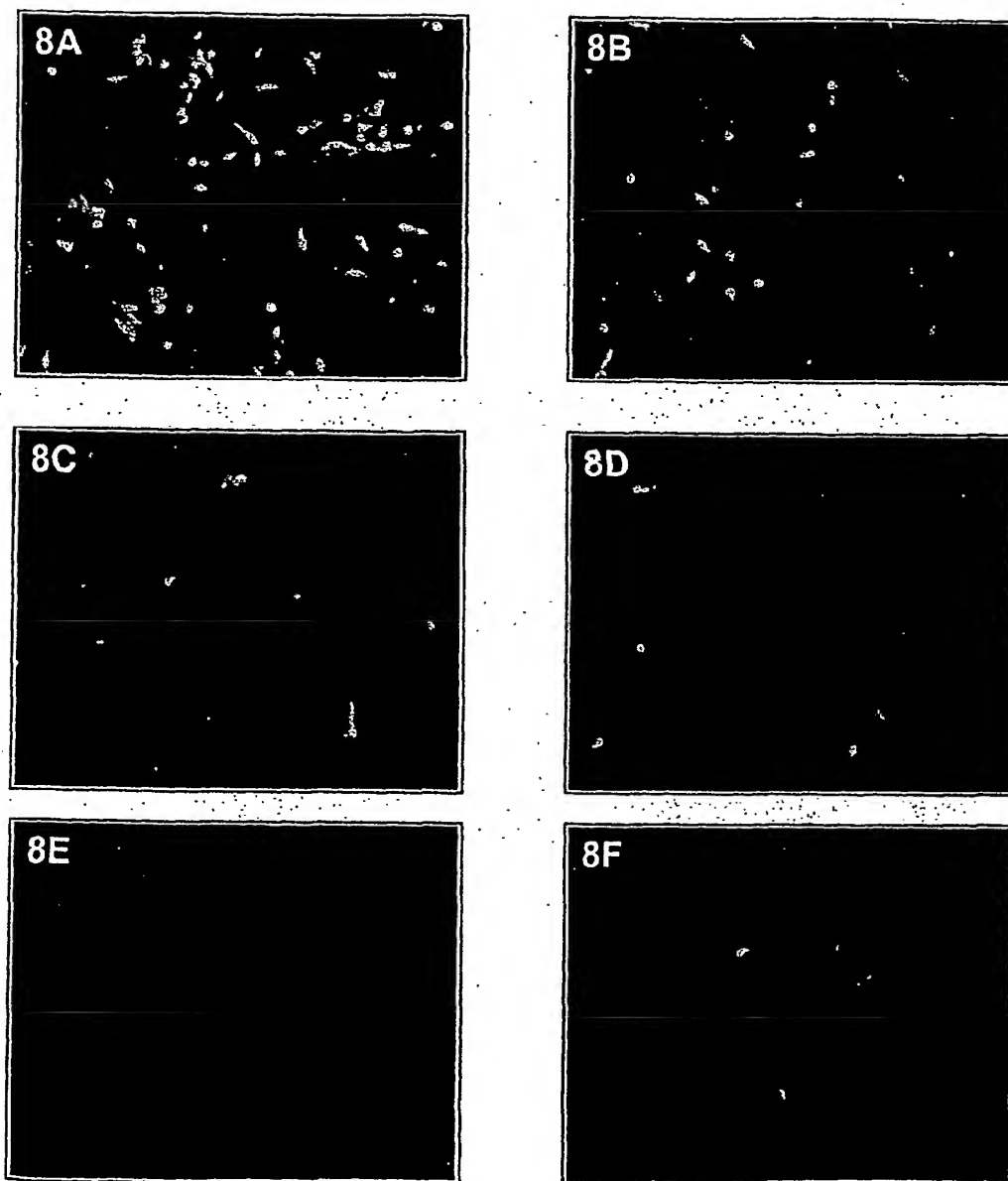


Fig. 8

6/20

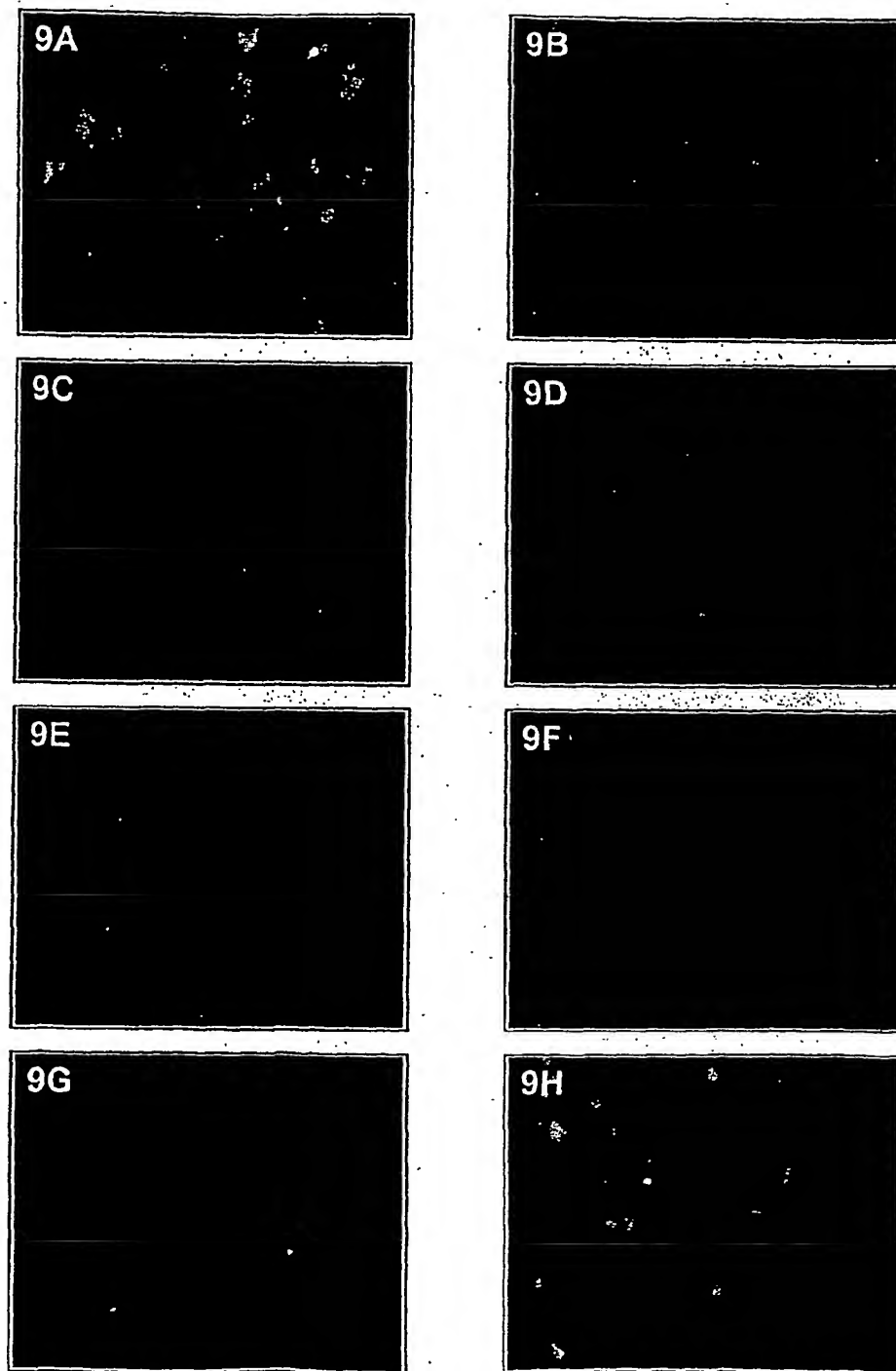


Fig. 9

7/20

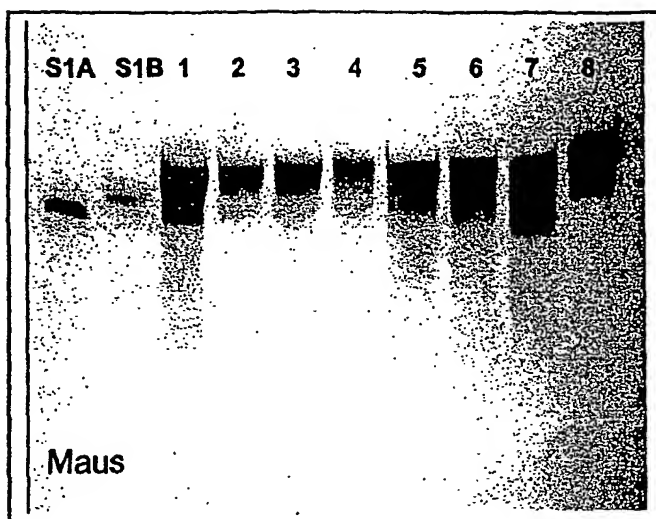


Fig. 10

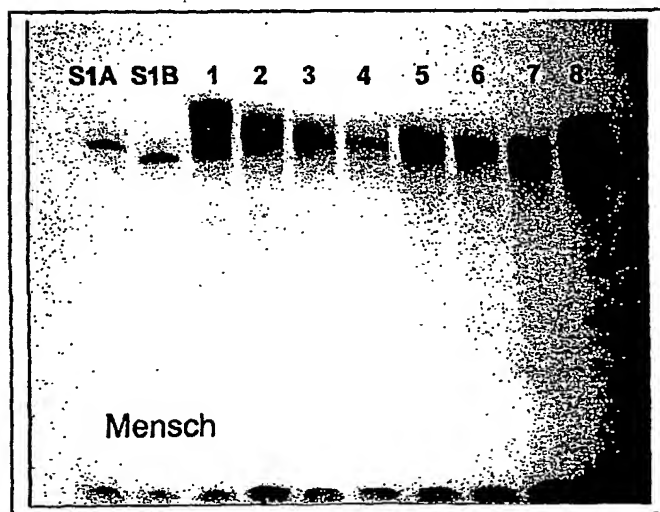


Fig. 11

8/20

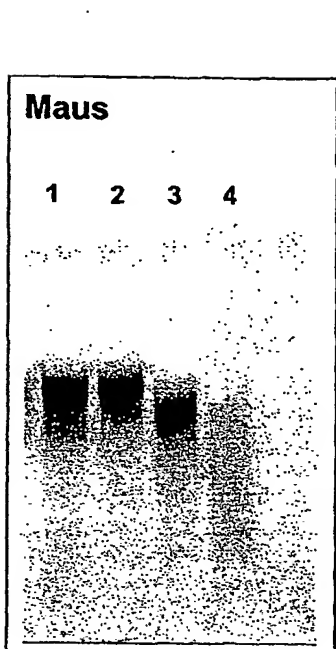


Fig. 12

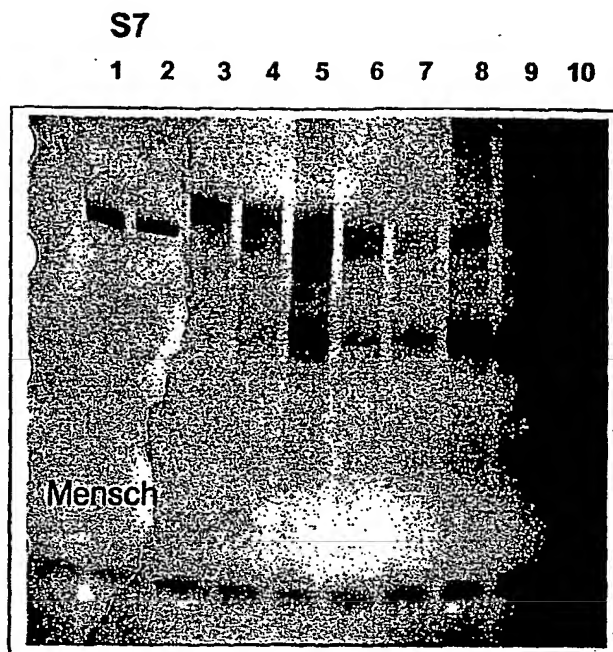


Fig. 13

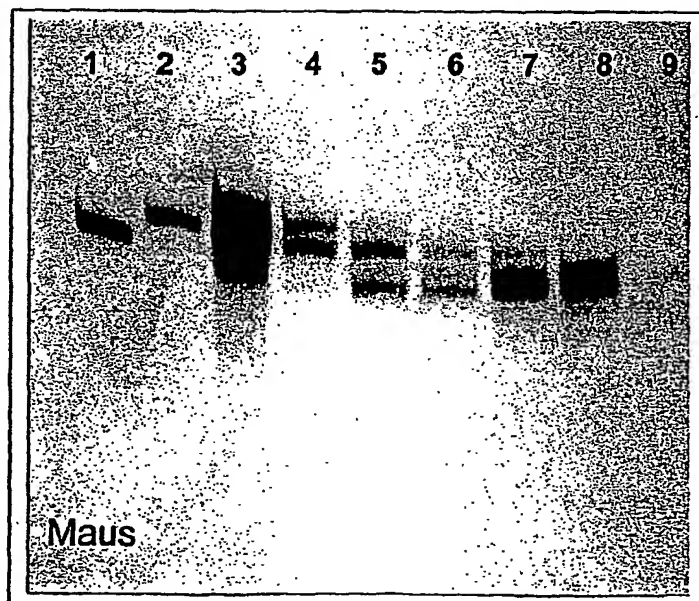


Fig. 14

9/20

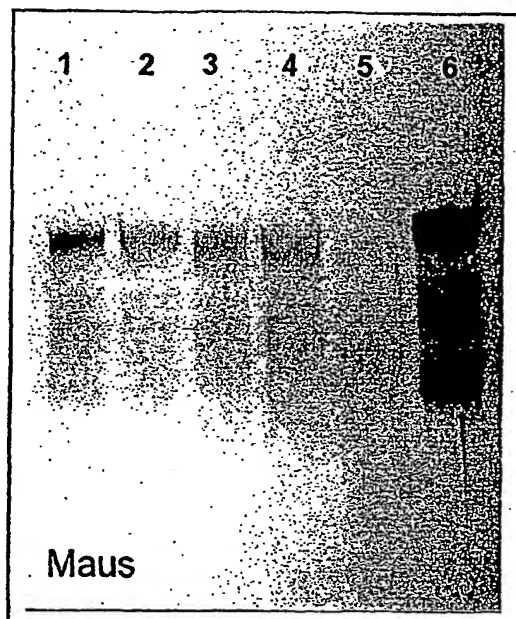


Fig. 15

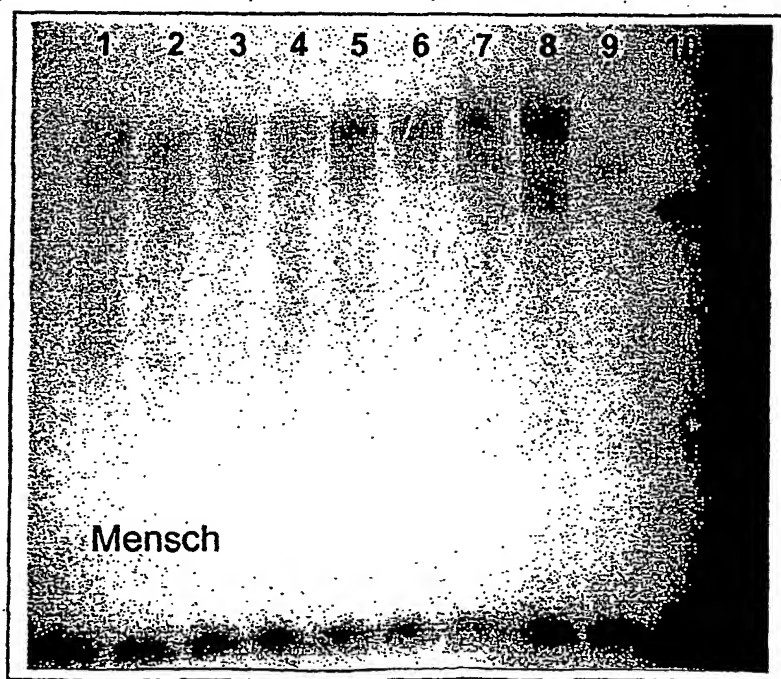


Fig. 16

10/20

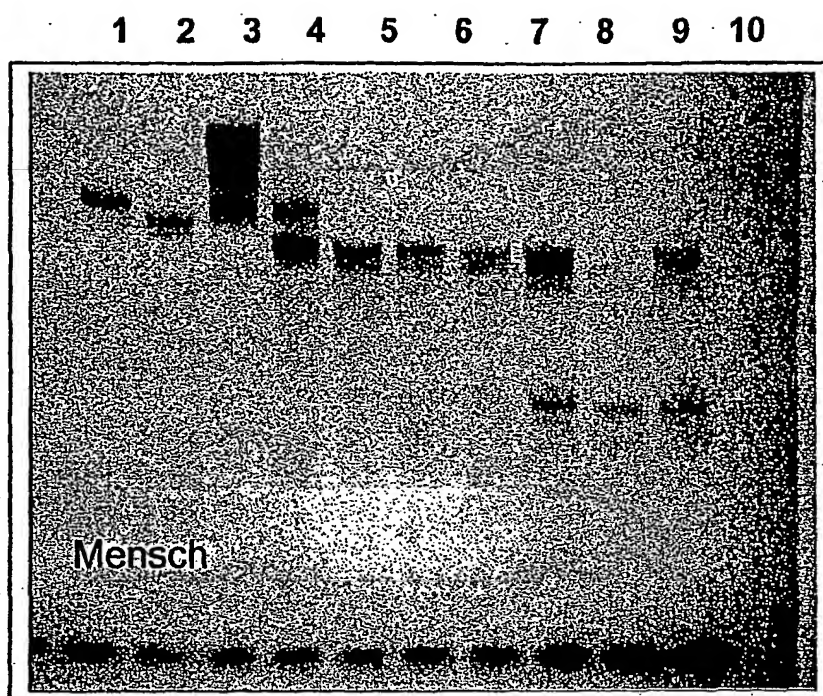


Fig. 17

11/20

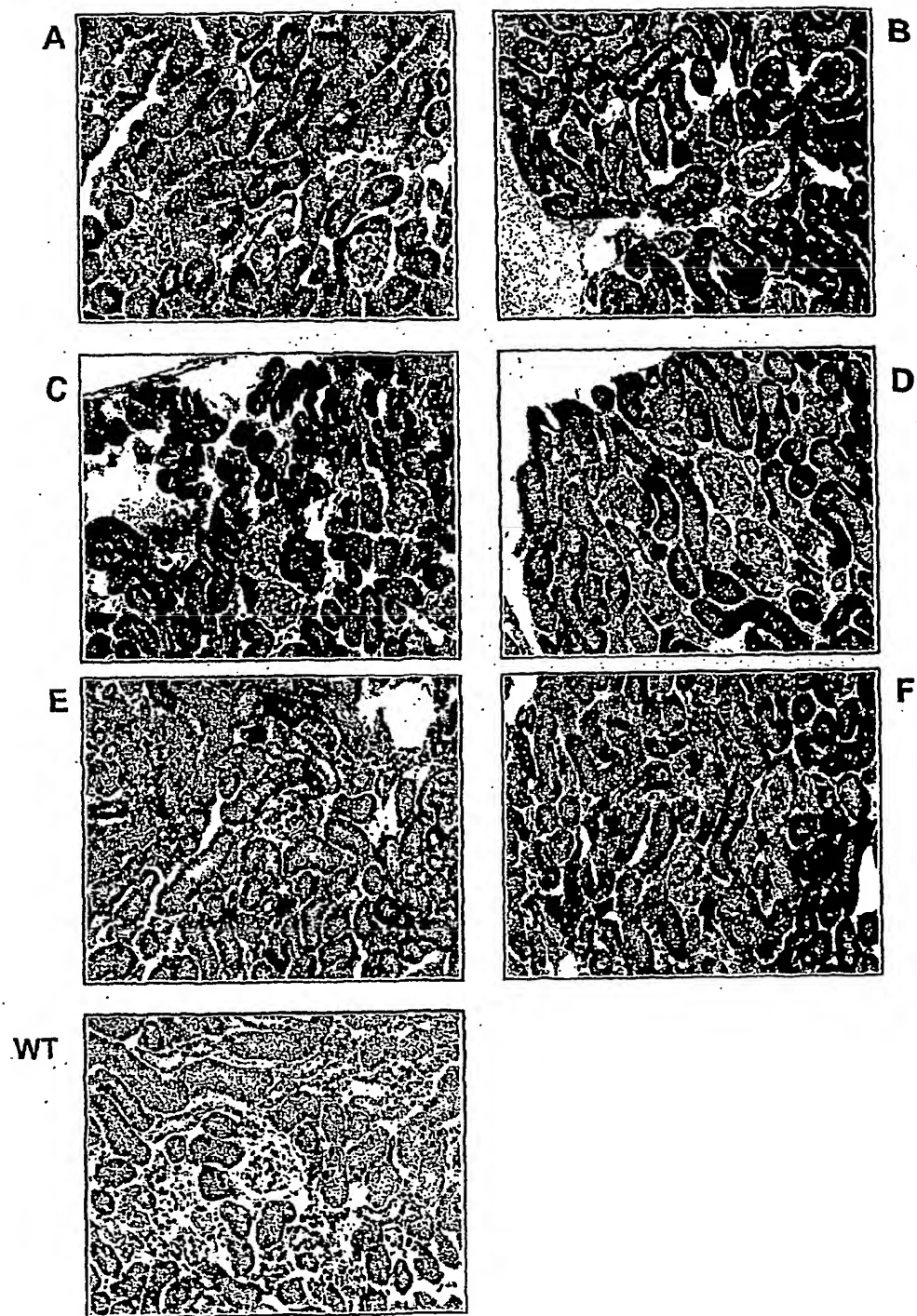


Fig. 18

12/20

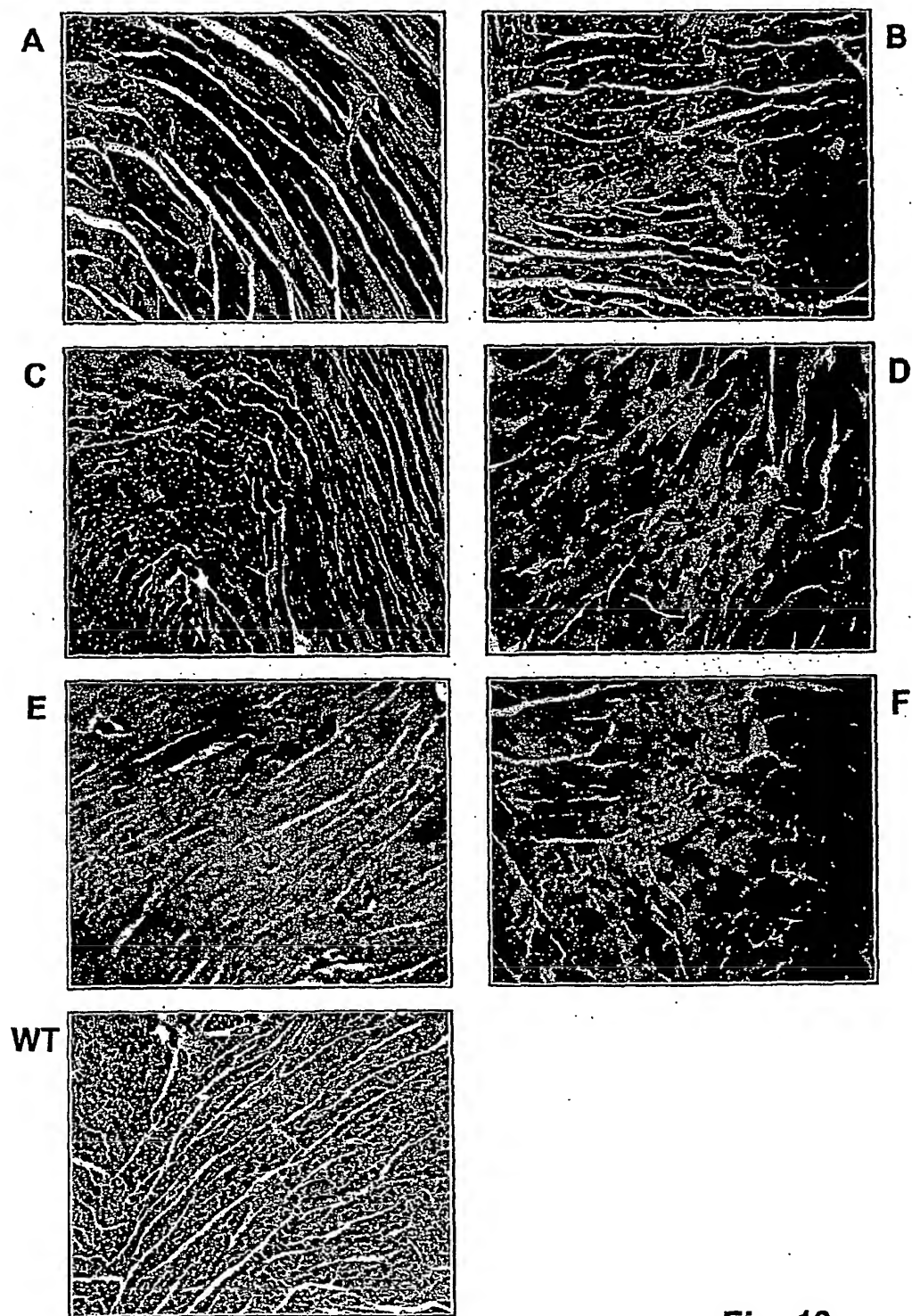


Fig. 19

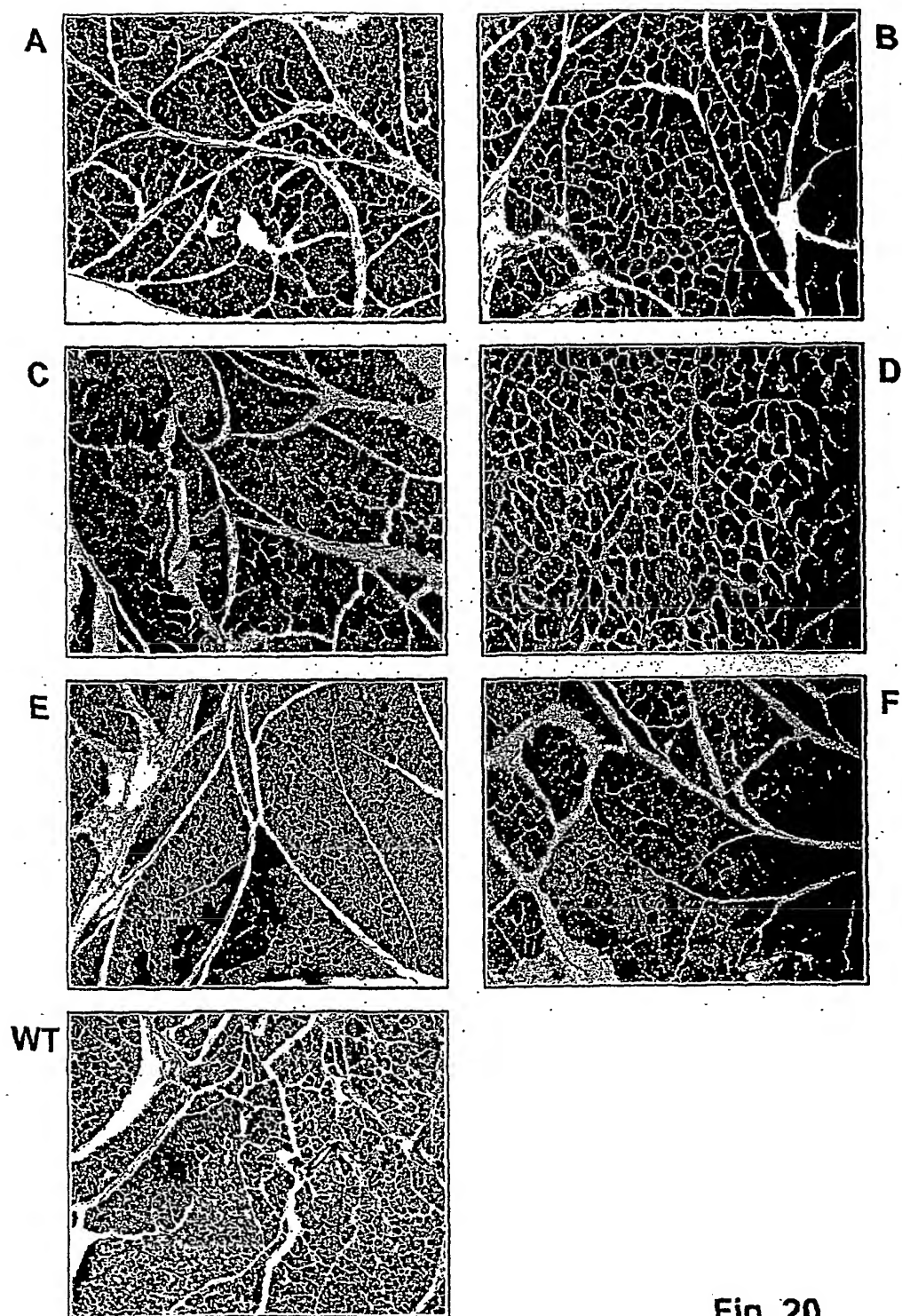


Fig. 20

14/20

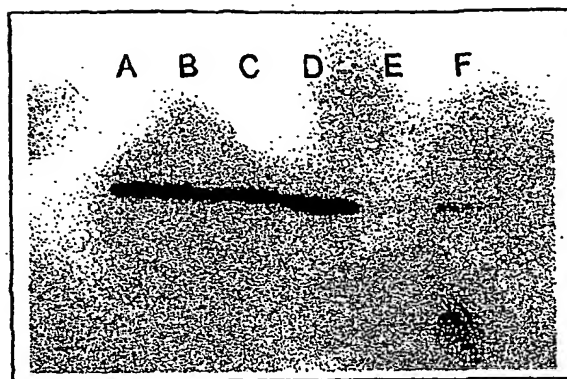


Fig. 21

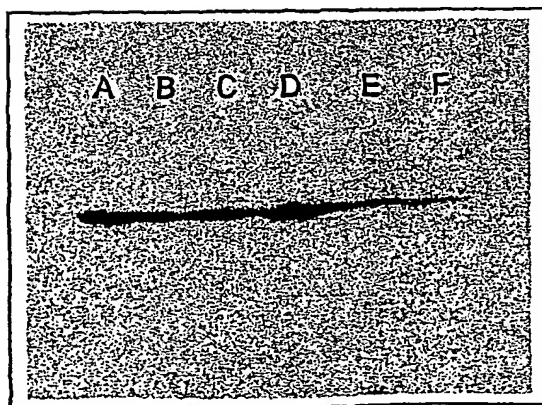


Fig. 22

15/20

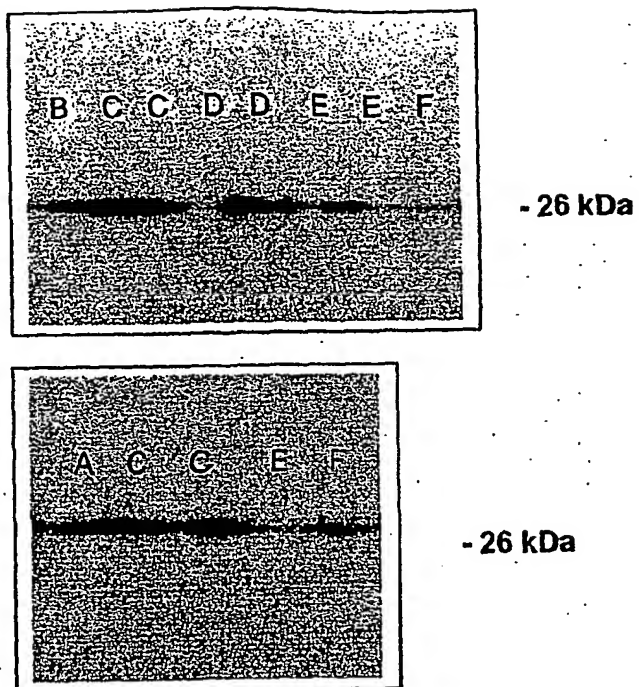


Fig. 23

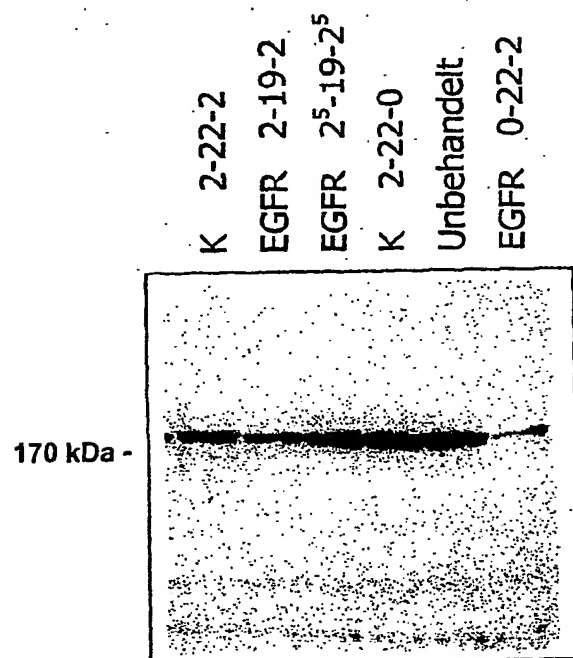


Fig. 24

16/20

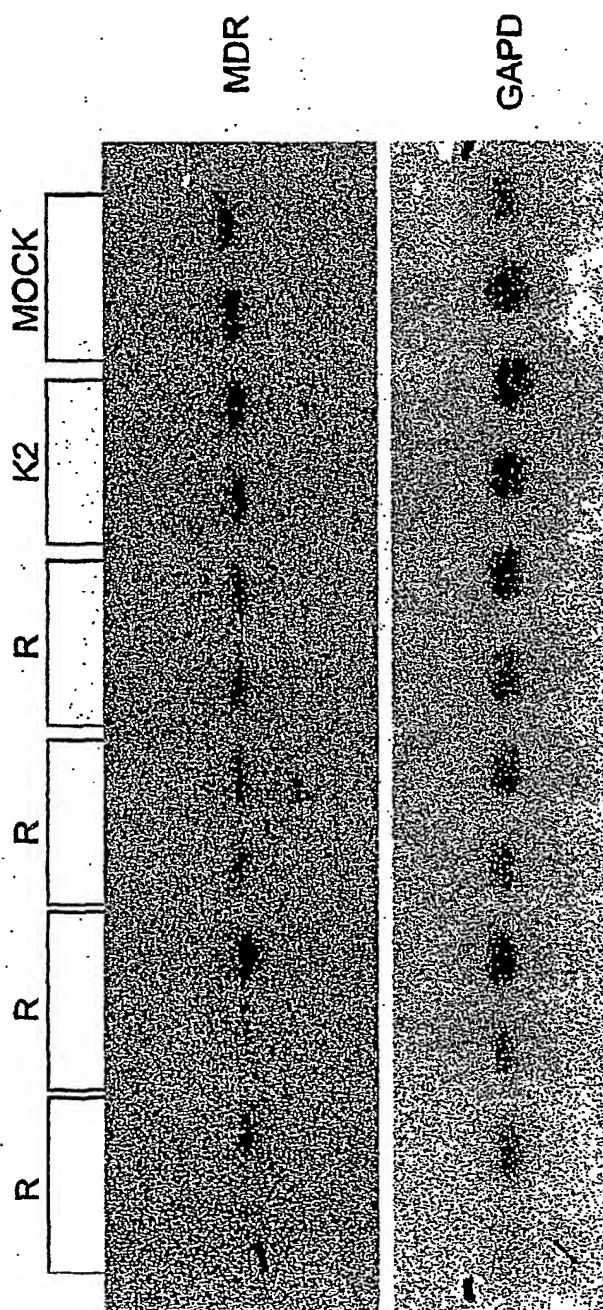


Fig. 25a

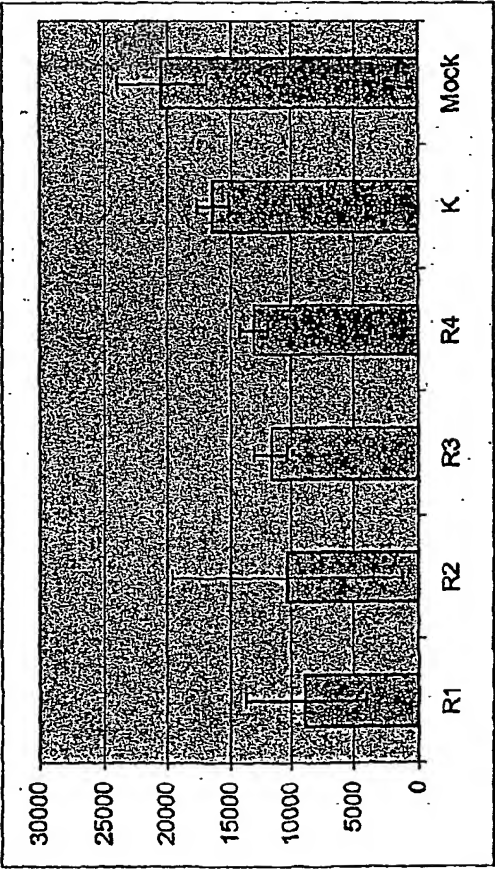


Fig. 25b

18/20

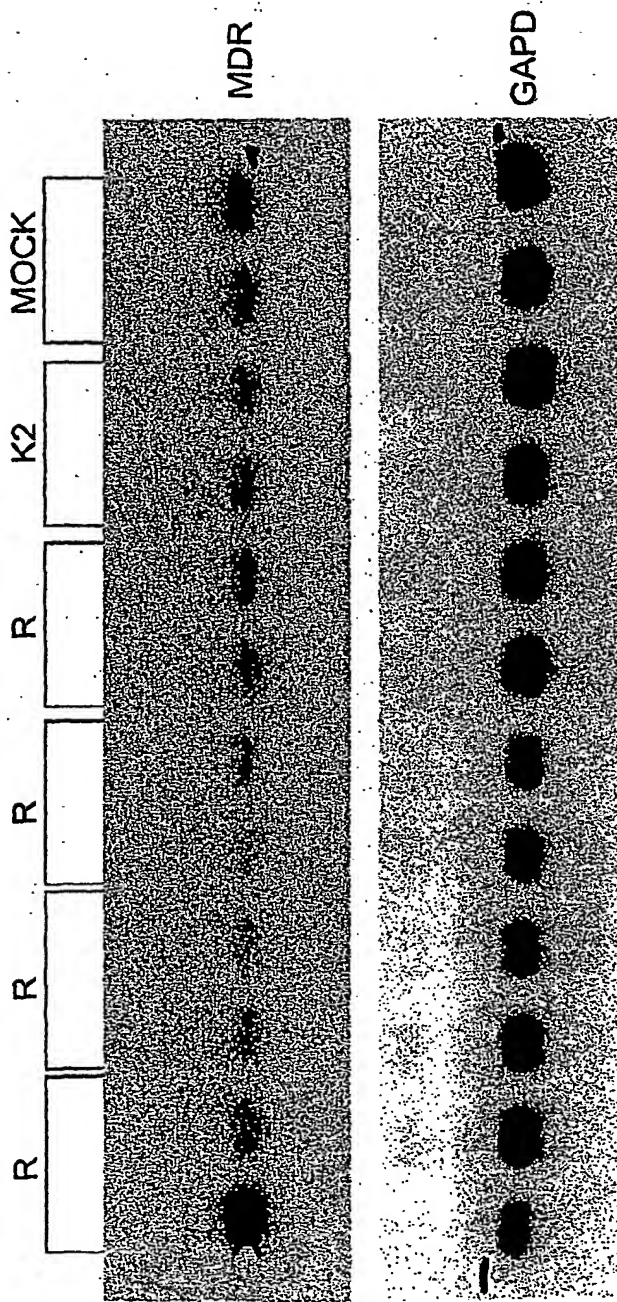


Fig. 26a

19/20

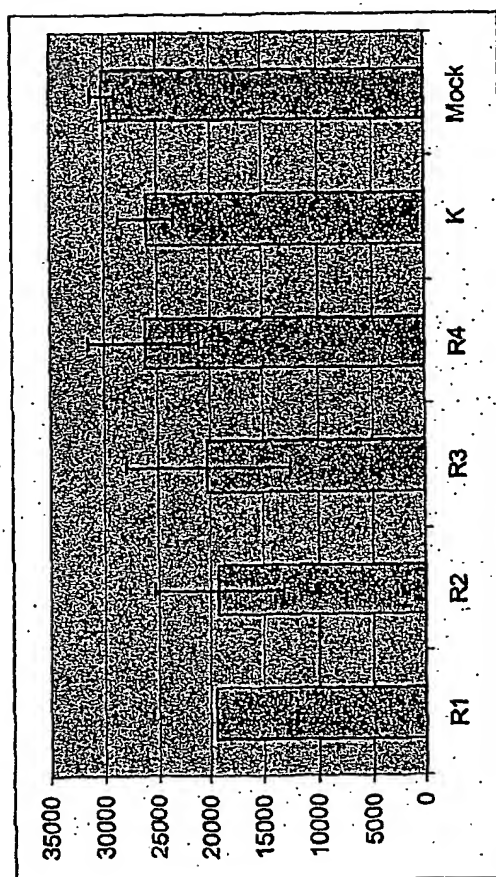


Fig. 26b

20/20

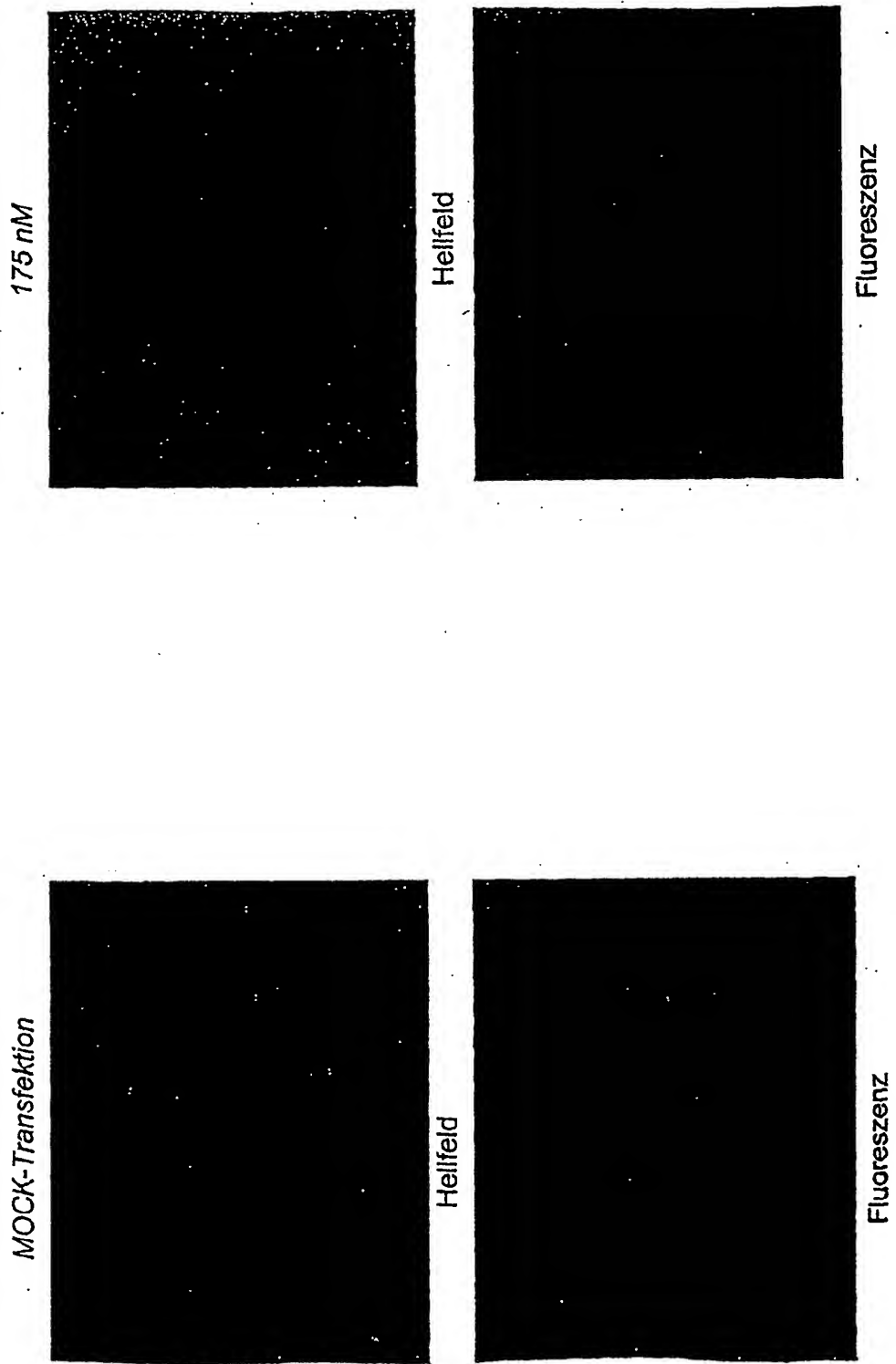


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>
<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

atggagcggc	gctggccct	ggggctaggg	ctggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
ccggggggcgc	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgocca	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcaccgtgc	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
ttcgggtccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc	540
ctctacctcg	ctttccacaa	cccgggtgcc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
cccgtggggt	tgggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcgcc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcagggt	caccccgcat	gactgcagc	cctgatggcg	agtggctggt	gcctgtagga	780
cggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tgttgcttgc	840
cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcaogtg	cccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
cccggggagg	gccccagggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttgggaac	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacac	tgtgaggtgt	tcccagtgtc	agggcacagc	acaggacggg	1140
gggccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cgggggcccg	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcattgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcc	actacacctt	taatgtggaa	1260
gccccaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactggtgaa	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgacctg	ggcggggctc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc	1440
tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacggtacc	agatggttct	agaacccagg	1500
gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtccg	aatgctgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tggtgcagcc	1680
ttgctgcttg	ggattctcgt	tttccggtcc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
cacgtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggt	1800
acctccaggc	atacgaggac	cctgcacagg	gagccttgga	ctttaccggg	aggctgggtct	1860
aattttcctt	cccgggagct	tgatccagcg	tggctgatgg	tggacactgt	cataggagaa	1920

5 ggagagtttg gggaagtgtg tccagggacc ctcaggctcc ccagccagga ctgcaagact 1980
 gtggccatta agaccttaaa agacacatcc ccagggtggcc agtgggtggaa cttccttcga 2040
 gaggcaacta tcatgggcca gtttagccac ccgcataatc tgcactctga aggcgtcgtc 2100
 acaaagcgaa agccgatcat gatcatcaca gaatttatgg agaatgcagc cctggatgcc 2160
 10 ttcctgaggg agcgggagga ccagctggtc cctgggcagc tagtggccat gctgcagggc 2220
 atagcatctg gcatgaacta cctcagtaat cacaattatg tccaccggga cctggctgcc 2280
 agaaacatct tggatgaatca aaacctgtgc tgcaagggtg ctgactttgg cctgactcgc 2340
 ctctggatg actttgatgg cacatacga acccaggag gaaagatccc tatccgttgg 2400
 acagcccctg aagccattgc ccacggatc ttcaccacag ccagcgatgt gtggagcttt 2460
 15 gggattgtga tgtgggaggt gctgagcttt ggggacaagc cttatgggga gatgagcaat 2520
 caggaggtta tgaagagcat tgaggatggg taccggttgc cccctcctgt ggactgccct 2580
 gccctctgt atgagctcat gaagaactgc tgggcatatg accgtgcccg ccggccacac 2640
 ttccagaagc ttcaggcaca tctggagcaa ctgcttgcac acccccactc cctgcggacc 2700
 attgccaaact ttgaccccag ggtgactctt cgccctgcca gcctgagtgg ctgagatggg 2760
 20 atcccgatc gaaccgtctc tgagtggctc gagtccatac gcatgaaacg ctacatctg 2820
 cacttccact cggctgggct ggacaccatg gagtgtgtgc tggagctgac cgtgaggac 2880
 ctgacgcaga tgggaatcac actgcccggg caccagaagc gcattctttg cagtattcag 2940
 ggattcaagg actga 2955

 20 <210> 2
 <211> 3042
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 25 <300>
 <302> ephrin A2
 <310> XM002088

 30 <400> 2
 gaagttgcgc gcaggccggc gggcgggagc ggacaccgag gccggcgtgc aggcgtgcgg 60
 gtgtgcccga gccgggctcg gggggatcgg accgagagcg agaagcgcgg catggagctc 120
 caggcagccc gcgcctgctt cgccctgctg tggggctgtg cgctggccgc ggccgcggcg 180
 35 gcgcagggca aggaagtggg actgctggac tttgctgcag ctggagggga gctcggctgg 240
 ctccacacacc cgtatggcaa aggggtgggac ctgatgcaga acatcatgaa tgacatgccg 300
 atctacatgt actccgtgtg caacgtgatg tctggcgacc aggacaactg gctccgcacc 360
 aactgggtgt accgaggaga ggctgagcgt atcttcattg agctcaagt tactgtacgt 420
 gactgcaaca gcttcctgg tggcgccagc tctgcaagg agactttcaa cctctactat 480
 gccgagtcgg acctggacta cggcaccaac tccagaagc gcctgttcac caagattgac 540
 40 accattgcgc ccgatgagat caccgtcagc agcgacttcg aggcacgcca cgtgaagctg 600
 aacgtggagg agcgtctcgt ggggcgcgtc acccgcaaag gcttctacct ggccttcacg 660
 gatatcggtg cctgtgtggc gctgctctcc gtccgtgtct actacaagaa gtgccccgag 720
 ctgctgcagg gcctggccca ctccctgag accatcgccg gctctgatgc acctccctg 780
 gccactgtgg ccggcacctg tgtggaccat gccgtggtgc caccgggggg tgaagagccc 840
 45 cgtatgcact gtgcagtggg tggcgagtgg ctggtgcca ttgggcagtg cctgtgccag 900
 gcaggctacg agaaggtgga ggatgcctgc caggcctgct cgctggatt ttttaagt 960
 gaggcactct agagcccctg cttggagtgc cctgagcaca cgctgccatc cctgagggt 1020
 gccacctcct gcgagtgtga ggaaggctt tccgggac ctcaggacc agcgtcgatg 1080
 ccttgccacac gacccccctc cgccccacac tacctcacag ccgtgggcat gggtgccaa 1140
 50 gtggagctgc gctggacgcc cctcaggac agcgggggccc gcaggacat tgtctacagc 1200
 gtcacctgcg aacagtgtcg gcccgagtct ggggaatgcg ggccgtgtga ggccagtgtg 1260
 cgctactcgg agcctcctca cggactgacc cgcaccagtg tgacagttag cgacctggag 1320
 cccacatga actacacctt caccgtggag gcccgcaatg gcgtctcagg cctggtaacc 1380
 agccgcagct tccgtactgc cagtgtcagc atcaaccaga cagagcccc caaggtagg 1440
 55 ctggagggcc gcagcaccac ctgccttagc gtctcctgga gcatccccc gccgcagcag 1500
 agccgagtgt ggaagtacga ggtcacttac cgcaagaagg gagactcaa cagctacaat 1560
 gtgcgcgcga ccgagggttt ctccgtgacc ctggacgacc tggccccaga caccactac 1620
 ctggtccagg tgcaggcact gacgcaggag ccggcagcaa ggtgcacgaa 1680
 60 ttccagacgc tgtccccgga gggatctggc aacttggcgg tgattggcgg cgtggctgtc 1740
 ggtgtggtcc tgcctctggt gctggcagga gttggcttct ttatccaccg caggaggaag 1800
 aaccagcgtg cccgccagtc cccggaggac gtttacttct ccaagtacga acaactgaag 1860
 cccctgaaga catacgtgga cccccacaca tatgaggacc ccaaccaggc tgtgttgaag 1920

5 ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgtctgaag acatcctcgg ggaagaaggga ggtgccgggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tgggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 10 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220
 cttcgggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcatc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgccgcg 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc aagggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgaggc cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 15 accgccccgg aggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcattgtca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cacgaggtga tgaagccat caatgatggc ttccggtctc ccacaccat ggactgcccc 2640
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccg ccgccccaa 2700
 20 ttcgtgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctgtg cccctgactc cctcaagacc 2760
 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctcggagggg 2820
 gtgcccttcc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaaggtgg tgcagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttggggtgcg gctgcccggc caccagaagc gcacgccta cagcctgctg 3000
 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042
 25 <210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 30 <300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233
 35 <400> 3
 atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctcagctgct ctgttctcga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtgg tgtggatgaa 180
 40 cattacacac ccatcaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacaa 240
 tggtctgagaa caaactgggt ccccaggaaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttcactctac gagactgcaa tagcattcca ttggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttcactc aaatggatct tggggaccgt 480
 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgtgtt gccttggtgt ctgtgagagt atacttcaa 600
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacggtacc catggactcc 660
 cagtccctgg tggaggttag agggctctgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720
 45 aggatgtact gcagtlacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttcctgcaat 780
 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagcttgct gaccaggttt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatgg 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960
 gcttgtacct gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatataa cgagacctca 1020
 gtatcctcgg actggagttg gccctggac acaggaggcc gcaaaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttcctcc ctgcacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtga agacctctctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgtcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgctgc ggtcagcatc aacaataatc aggtgtctcc atcacctgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaat actatgaaaa gcaggaacaa 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgactact tatagctatt ccaaatccga gcccgaaacag ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaagatgac 1620
 caagtgggtc tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgacccacat 1800
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gagtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

5 atatccattg ataaagttgt tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tggctcgtta 1920
 aaacttcctt caaaaaaaga gatttcagtg gccattaaaa ccctgaaagt tggctacaca 1980
 gaaaagcaga ggagagactt cctggggaga gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040
 aatatcattc gactggaagg agttgttacc aaaagtaagc cagttatgat tgtcacagaa 2100
 tacaatggaga atggttcctt ggatagtttc ctacgtaaac acgatgccca gtttactgtc 2160
 attcagctag tggggatgct tgcagggata gcatctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220
 ggctatgttc accgagacct cgctgctcgg aacatcttga tcaacagtaa cttggtgtgt 2280
 aaggtttctg atttcggact ttcgcgtgtc ctggaggatg acccagaagc tgcttatata 2340
 acaagaggag ggaagatccc aatcagggtg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400
 10 ttcacgctag ccagcgatgt atggagtatt gggattgttc tctgggaggt gatgtcttat 2460
 ggagagagac catactggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgagggc 2520
 tatcgactgc cccccccat ggactgcca gctgccttgt atcagctgat gctggactgc 2580
 tggcagaaag acaggaacaa cagacccaag tttgagcaga ttgtagtat tctggacaag 2640
 cttatccgga atcccgcgag cctgaagatc ataccagtg cagccgcaag gccatcaaac 2700
 15 cttcttctgg accaaagcaa tgtggatata tctaccttc gcacaacagg tgactggctt 2760
 aatggtgtcc ggacagcaca ctgcaaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagttcttgt 2820
 gacacaatag ccaagatttc cacagatgac atgaaaaagg ttggtgtcac cgtggttggg 2880
 ccacagaaga agatcatcag tagcattaaa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggccca 2940
 gttcccgtgt aaa 2953

20 <210> 4
 <211> 2784
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> ephrin A4
 <310> XM002578

30 <400> 4
 atggatgaaa aaaatacacc aatccgaacc taccaagtgt gcaatgtgat ggaaccacagc 60
 cagaataact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggctcagag ggtgtatatt 120
 gagattaaat tcaccttgag ggactgcaat agtcttcgag gcgtcatggg gacttgcaag 180
 35 gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcgttt catcagagag 240
 aaccagtttg tcaaaattga caccattgct gctgatgaga gcttcaccca agtgacatt 300
 gggtgacagaa tcatgaagct gaacaccgag atccgggatg tagggccatt aagcaaaaag 360
 gggtttttacc tgggttttca ggatgtgggg gcctgcatcg ccctggatatc agtccgtgtg 420
 ttctataaaa agtgtccact cacagtccgc aatctggccc agtttctctga caccatcaca 480
 40 ggggctgata cgtcttccct ggtggaagtt cgaggctcct gtgtcaacaa ctcagaagag 540
 aaagatgtgc caaaaatgta ctgtggggca gatggtgaat ggctggtacc cattggcaac 600
 tgcctatgca acgctgggca tgaggagcgg agcggagaat gccaaagcttg caaaattgga 660
 tattacaagg ctctctccac ggatgccacc tgtgccaaat gccaccacca cagctactct 720
 gtctgggaag gageccacct gtgcacctgt gaccgaggct ttttcagagc tgacaacgat 780
 45 gctgcctcta tgccttcgac ccgtccacca tctgctcccc tgaacttgat ttcaaatgtc 840
 aacgagacat ctgtgaactt ggaatggagt agccctcaga atacaggtag ccgccaggac 900
 atcttctata atgtggtatg caagaaatgt ggagctgggt accccagcaa gtgccgaccc 960
 tgtggaagtg ggggtccacta cccccacag cagaatgggt tgaagaccac caaagtctcc 1020
 atcactgacc tcttagctca taccaattac accttgaaa tctgggctgt gaatggagtg 1080
 50 tccaaatata accctaaccc agaccaatca gtttctgtca ctgtgaccac caaccaagca 1140
 gcaccatcat ccattgcttt ggtccaggct aaagaagtca caagatacag tgtggcactg 1200
 gcttggtgtg aaccagatcg gcccaatggg gtaatcctgg aatatgaagt caagtattat 1260
 gagaaggatc agaattgagc aagcttcgtt atagttcgga cagctgccag gaacacagat 1320
 atcaaaggcc tgaaccctct cacttcctat gttttccacg tgcgagccag gcacagact 1380
 55 ggctatggag acttcagtga gcccttggag gttacaacca acacagtgcc ttcccggatc 1440
 attggagatg gggctaactc cacagtcctt ctggtctctg tctcgggcag tgtggtgtctg 1500
 gtggttaattc tcattgcagc ttttgtcatc agccggagac ggagtaaata cagtaaaagc 1560
 aacaagaag cggatgaaga gaaacatttg aatcaaggtg taagaacata tgtggacccc 1620
 tttacgtacg aagatcccaa ccaagcagtg agagagtttg ccaaagaaat tgacgcaccc 1680
 60 tgcattaaga ttgaaaaagt tataggagtt ggtgaatttg gtgaggtatg cagtgggcgt 1740
 ctcaaagtgc ctggcaagag agagatctgt gtggctatca agactctgaa agctggttat 1800
 acagacaaac agaggagaga cttcctgagt gaggccagca tcatgggaca gtttgacct 1860

ccgaacatca ttcacttgga aggcgtgggc actaaatgta aaccagtaat gatcataaca 1920
 gagtacatgg agaattggctc cttggatgca ttcctcagga aaaatgatgg cagattttaca 1980
 gtcattcagc tgggtgggcat gcttcgtggc attgggtctg ggatgaagta tttatctgat 2040
 atgagctatg tgcattcgtga tctggccgca cggaacatcc tggatgaacag caacttgggtc 2100
 5 tgcaaaagtgt ctgatttttg catgtcccga gtgcttgagg atgatccgga agcagcttac 2160
 accaccagggt gtggcaagat tcctatccgg tggactgcgc cagaagcaat tgcctatcgt 2220
 aaattcacat cagcaagtga tgtatggagc tatggaatcg ttatgtggga agtgcgtgcg 2280
 tacgggggaga ggccctattg ggatatgtcc aatcaagatg tgattaaagc cattgaggaa 2340
 ggctatcggg taccctctcc aatggactgc cccattgcgc tccaccagct gatgctagac 2400
 10 tgctggcaga aggagaggag cgacaggcct aaatttgggc agattgtcaa catgttggac 2460
 aaactcatcc gcaaccccaa cagcttgaag aggacaggga cggagagctc cagacctaac 2520
 actgccttgt tggatccaag ctcccctgaa ttctctgctg tggatcaggt gggcgatttg 2580
 ctccaggcca ttaaaatgga ccggtataag gataacttca cagctgctgg ttataccaca 2640
 ctagaggctg tgggtgcacgt gaaccaggag gacctggcaa gaattggtat cacagccatc 2700
 15 acgcaccaga ataagatttt gagcagtgtc caggcaatgc gaacccaaat gcagcagatg 2760
 cacggcagaa tggttcccgct ctga 2784

<210> 5
 20 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> ephrin A7
 <310> XM004485

<400> 5
 30 atgggtttttc aaactcggta ccttcatgg attattttat gctacatctg gctgctccgc 60
 tttgcacaca caggggaggc gcaggctgcg aaggaaagtac tactgctgga ttctaaagca 120
 caacaaacag agttggagtg gatttctctc ccacccaatg ggtgggaaga aattagtgggt 180
 ttgtaggaga actatacccc gatacgaaca taccagggtg gccaaagtcat ggagcccaac 240
 caaaacaact ggctgcggac taacttgatt tccaaaaggca atgcacaaag gattttttgta 300
 gaattgaaat tcaccttgag ggattgtaac agtcttctctg gaggactggg aacttgcaag 360
 35 gaaacattta atttgtacta ttatgaaaca gactatgaca ctggcaggaa tataagagaa 420
 aacctctatg taaaaataga caccattgct gcagatgaaa gttttaccca aggtgacctt 480
 ggtgaaagaa agatgaagct taacactgag gtgagagaga ttggaccttt gtccaaaag 540
 ggattctatc ttgcctttca ggatgtaggg gcttgcatag ctttggtttc tgcctaaagt 600
 tactacaaga agtgctggtc cattattgag aacttagcta tctttccaga tacagtgcact 660
 40 ggttcagaat tttcctcttt agtcgagggt cgagggacat gtgtcagcag tgcagaggaa 720
 gaagcggaaa acgccccag gatgcactgc agtgacaga gagaatggtt agtgcccat 780
 ggaagatgta tctgcaaagc aggctaccag caaaaaggag acacttgtga accctgtggc 840
 cgtgggttct acaagtcttc ctctcaagat cttcagtgtc ctctgtgtcc aactcacagt 900
 ttttctgata aagaaggctc ctccagatgt gaatgtgaag atgggtatta cagggctcca 960
 45 tctgaccacac catagcttgc atgcacaagg cctccatctg caccacagaa cctcattttc 1020
 aacatcaacc aaaccacagt aagtttgga tggagtcctc ctgcagacaa tgggggaaga 1080
 aacgatgtga cctacagaat attgtgtaag cgggtgcagt gggagcaggg cgaatgtgtt 1140
 ccctgtggga gtaacattgg atacatgcc cagcagactg gattagagga taactatgtc 1200
 actgtcatgg acctgctagc ccacgcta tatacttttg aagttgaagc tgtaaaatgga 1260
 50 gtttctgact taagccgac ccagaggctc tttgctgctg tcagtatcac cactggtcaa 1320
 cgagctccct cgcaagttag tggagtaatg aaggagagag tactgcagcg gagtgtcgag 1380
 ctttctctggc atgaaccaga gcatcccaat ggagtcac caagaataga aatcaagtat 1440
 tacgagaaaag atcaaaggga acggacctac tcaacagtaa aaaccaagtc tacttcagcc 1500
 tccatttaata atctgaaacc aggaacagtg tatgttttcc agattcgggc ttttactgct 1560
 55 gctgggttatg gaaattacag tcccagactt gatgttgcta cactagagga agctacagggt 1620
 aaaatgtttg aagctacagc tgtctccagt gaacagaatc ctgttattat cattgctgtg 1680
 gttgctgtag ctgggacct cattttggtg ttcatggctc ttggcttcac cattgggaga 1740
 aggcactgtg gttatagcaa agctgaccaa gaaggcgatg aagagcttta ctttcatttt 1800
 aaatttccag gcacccaaac ctacattgac cctgaaacct atgaggacc aaatagagct 1860
 60 gtccatcaat tcgccaagga gctagatgcc tcctgtatta aaattgagcg tgtgattgggt 1920
 gcaggagaat tcgggtgaagt ctgcagtggc cgtttgaaac ttccagggaa aagagatgtt 1980
 gcagtagcca taaaaaccct gaaagtgtgt tacacagaaa aacaaaggag agactttttg 2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaagggggt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agtttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	ctggaatgag	atatttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
5	gtcgcgaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctgggtggaaa	aattccagta	2400
	aggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
	tcaaatcaag	atgttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
10	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tggaaattcta	gacaaaatga	ttcgaaaccc	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggtacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggtctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggctatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
	<210>	6					
20	<211>	3217					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
25	<302>	ephrin A8					
	<310>	XM001921					
	<400>	6					
30	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrettrst	tanmymsar	chbmdrtnc	tdstrctrn	60
	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbbrandnkb	arggnbankh	msansshahar	tnanmycsm	bmrnarnvndn	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsmnga	tggcccccg	cggggcgcg	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcg	gcggcgcgcg	cggccacctg	cgtgtccg	gcgcgcgcgc	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	ggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgtcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcgc	480
	ceggcgcgct	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgccctgggt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcggccg	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgcggcgtct	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtgtggg	720
	tccccctcagc	aagcgcggct	tctacctggc	cttcaggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcactact	ataagaagt	ccctgccatg	gtgcgcaatc	tggtgcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	cgcactcgct	ctcactgggt	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcggagg	gcgagtggct	960
45	cgtgcccac	ggcaaatg	tgtgcagtgc	cggctacgag	gagcggcggg	atgccttgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	cctggggac	cagctgtgtg	cccgctgccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggaccgcg	cgtcctcagc	ctgcaccgg	ccaccctcgg	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggccccct	ccctggaccc	1260
50	aggtggccgc	agtgcacatca	cctacaatgc	cgtgtgccgc	cgtgccccct	gggcactgag	1320
	ccgctgcgag	gcatgtggga	gcggcaccgc	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctgggtga	1380
	ggccagcctg	ctgggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgtcaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcgg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggt	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagcccga	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggacaccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	caggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggcct	1860
60	ggtggtgctt	ctgctcctgc	tcattctgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcaccct	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

5 cacctacgag gagccaggcc gggcgggccg cagtttctact cgggagatcg aggcctctag 2100
 gatccacatc gagaaaatca tcggctcttg agactccggg gaagtctgct acgggagggt 2160
 gcgggtgccg gggcagcggg atgtgcccgt ggccatcaag gccctcaaag ccgggtacac 2220
 ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgaccatcc 2280
 caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgtcac ccgtggcgcg ctggcaatga ttgtgactga 2340
 gtacatggag aacggctctc tggacacctt cctgaggacc cagcaggggc agttcaccat 2400
 catgcagctg gtgggcatgc tgagaggagt gggtgccggc atgcgctacc tctcagacct 2460
 gggctatgtc caccgagacc tggccgcccg caacgtcctg gttgacagca acctgggtctg 2520
 caagtggtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gacccggatg ctgcctacac 2580
 10 caccacgggc ggggaagatcc ccatccgctg gacggcccca gaggccatcg cttccgcac 2640
 cttctcctcg gccagcgacg tgtggagctt cggcgtggtc atgtgggagg tgctggccta 2700
 tggggagcgg ccctactgga acatgaccaa ccgggatgtc atcagctctg tggaggaggg 2760
 gtaccgcctg cccgcaccca tgggctgccc ccacgccctg caccagctca tgctcgactg 2820
 ttggcacaag gaccgggcgc agcggcctcg ctctccag attgtcagtg tcctcgatgc 2880
 15 gctcatccgc agccctgaga gtctcagggc caccgccaca gtcagcagg gtccaccccc 2940
 tgccttcgtc cggagctgct ttgacctcg agggggcagc ggtggcgggtg ggggcctcac 3000
 cgtgggggac tggctggact ccatccgcac gggccggtag cgagaccact tcgctgcggg 3060
 cggatactcc tctctgggca tgggtctacg catgaacgcc caggacgtgc gcgccctggg 3120
 catcaccctc atgggccacc agaagaagat cctgggcagc attcagacca tgcgggccca 3180
 20 gctgaccagc acccaggggc ccgcgggca cctctga 3217

<210> 7
 <211> 1497
 25 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <308> U83508
 30 <300>
 <302> angiopoietin 2
 <310> U83508

35 <400> 7
 atgacagttt tcctttcctt tgetttcctc gctgccattc tgactcacat aggggtgcagc 60
 aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120
 tgtgcctaca ctttcattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180
 40 cagtaacaaca caaacgctct gcagagagat gctccacacg tggaaacgga tttctcttcc 240
 cagaaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctcagtggct gcaaaaactt 300
 gagaattaca ttgtggaaa catgaagtcg gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360
 cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420
 cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc caggtactaa atcaaaacttc tcgacttgag 480
 atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540
 45 acaaatgaaa tcttgaagat ccatgaaaaa aacagtttat tagaacataa aatcttagaa 600
 atggaaggaa aacacaagga agagtggac accttaaagg aagagaaaga gaaccttcaa 660
 ggcttggtta ctctgcaaac atatataatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720
 accaccaaca acagtgtcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtcacaaac 780
 cttgtcaatc ttgactaa agaaggtgtt ttaactaaagg gaggaaaaag agaggaagag 840
 50 aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctgggt ttaataaaaag tggaaatctac 900
 actatttata ttaataatat gccagaaccc aaaaagggtg tttgcaatat ggatgtcaat 960
 gggggagggt ggactgtaac acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaaaagggc 1020
 tggaaaggaat ataaaatggg ttttggaaat cctccgggtg aatattggct ggggaatgag 1080
 tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140
 55 gaagggaacc gagcctatc acagtatgac agattccaca taggaaatga aaagcaaaac 1200
 tataggttgt atttaaaagg tcacactggg acagcaggaa aacagagcag cctgatctta 1260
 cacggtgctg atttcagcac taaagatgct gataatgaca actgtatgtg caaatgtgcc 1320
 ctcatgttaa caggaggatg gtggtttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380
 ttctatactg cgggacaaaa ccatgggaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440
 60 gggcccagtt actccttacg ttccacaact atgatgatc gacctttaga tttttga 1497

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<310> XM001924

10 <300>
<302> Tie1

<400> 8

15 atggtcttggc ggggtgcccc tttcttgetc cccatcctct tcttggcttc tcatgtgggc 60
gcggcggttg acctgacgct gctggccaac ctgcggctca cggaccccca gcgcttcttc 120
ctgacttgcg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180
ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgtg cgcaccccg cggggccacc cctgcgcctg 240
gcgcgcaacg gttcgaccca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300
ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctgg ggcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
aacagccctg gagccacct gcttccagac aaggtcacac acactgtgaa caaaggtagc 420
20 accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggag gttcctgctg 540
cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcatctaca gtgccactta cctggaagcc 600
agccccctgg gcagcgctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660
gggccaggct gtaccaagga gtgccagggt tgcctacatg gaggtgtctg ccacgacctg 720
25 gacggcgaat gtgtatgccc ccttgcttcc actggcacc cgtgtgaaca ggctgcaga 780
gagggccggt ttgggcagag ctgccaggag cagtgcaccg gcatacagg ctgccggggc 840
ctcaccttct gcctccaga cccctatggc tgcctctgtg gatctggctg gagaggaagc 900
cagtgcgaag aagcttgtgc ccttggtcat tttggggctg attgccgact ccagtggcag 960
tgtcagaatg gtggcacttg tgaccggttc agtgggtgtg tctgccccctc tgggtggcat 1020
30 ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080
gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcagggaa ccccttcccc 1140
gtgcggggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200
attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcaggtgac cccgcttggg tcttgcggac 1260
agtgggttct gggagtgcg tgtgtccaca tctggcgggc aagacagccg gcgcttcaag 1320
35 gtcaatgtga aagtgcctcc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
cgccagcttg tggctctccc gctgtctctg tctctggggg atggacctat ctccactgtc 1440
cgcttgcact accggcccca ggacagtacc atggactggg cgaccattgt ggtggacccc 1500
agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaaagacag gatacagtgt tctgtgtcag 1560
ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gccctggggg cttcccaccct catgaccaca 1620
40 gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcatgtgga aggcactgac 1680
cggctgcgag tgagctggtc cttgcccttg gtgccggggc cactggtggg cgacggttcc 1740
ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaacgt ctcatcccc 1800
caggcccgca ctgccctcct gacgggactc acgctggga cccactacca gctggatgtg 1860
cagctctacc actgcacct cctgggcccc gctcgcctcc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
45 cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cacgcccagg cctctcaga ctccgagatc 1980
cagctgacat ggaagcacc ccaggctctg cctgggcca tatccaagta cgttgtggag 2040
gtgcaggctg ctgggggtgc aggagaccca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
acaagcacca tcatccgtgg cctcaacgcc agcacgcgct acctcttccg catgccccgg 2160
50 agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccacctt gggcaacggg 2220
ctgcaggctg agggcccagt ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280
ctgatcctgg cgggtgtggg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatcct ggctgccctt 2340
ttaaccctgg tgtgcatccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacctaccag 2400
tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcagctcag ggaccttgac acttaccggg 2460
55 cggccaaaac tgcagcccga gcccctgagc taccagtgct tagagtggga ggacatcacc 2520
tttgaggacc tcatcgggga ggggaacctt gccagggtca tccgggcat gatcaagaag 2580
gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgtgtgaaag agtatgcctc tgaaaatgac 2640
catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt ctgtgcaaat tggggcatca ccccaacatc 2700
atcaacctcc tgggggcctg taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
60 ccctacggga acctgctaga ttttctgcgg aaaagccggg tcctagagac tgaccagct 2820
tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgtttcgcc 2880
agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacctg agtgagaagc agttcatcca cagggacctg 2940
gctgcccsga atgtgctggt cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000

5 tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
 gccattgagt ccttgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtcctttgga 3120
 gtccttcttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
 gatctctatg aaaagctgcc ccagggtac cgcatggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
 gaagtgtacg agctgatgag tcagtgtctg cgggaccgtc cctatgagcg accccctttt 3300
 gccagattg cgctacagct aggccgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
 tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggcctga 3417

10 <210> 9
 <211> 3375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> TEK
 <310> L06139

20 <400> 9
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcccttc tggaactgtg 60
 gaaggtgcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcaccat aggaaggagc 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240
 25 gaatgggcta aaaaagtgtt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgctta 300
 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaacctgaa gatgcgtcaa 360
 caagcttcct tcctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatctttca aaaagggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttaca aaatggttcc 480
 ttcattccatt cagtgcctcg gcataagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 gctcagcccc aggatgctgg agtgactcgc gccaggata taggaggaaa cctcttcacc 600
 30 tcggccttca ccaggctgat agtcgggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aacctctctt gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
 atttgccctc ctgggtttat ggggaaggag tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaactt gtaagaaaag gtgcagtggg caagagggat gcaagtctta tgtgttctgt 840
 ctccttgacc cctatgggtg ttctgtgccc acaggctgga aggtctgca gtgcaatgaa 900
 35 gcatagccacc ctgggtttta cgggccagat tgtgaagctta ggtgcagctg gatggcagg gctccagtgt 1020
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgcctccag gatggcagg atttgcccaga tcatatagaa 1080
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgcccaga tcatatagaa 1080
 gtaaacagtg gtaaatttaa tccattttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1140
 gaagaaaatga ccttggtgaa gccggatggg acagtgtctc atccaaaaga ctttaacct 1200
 40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tctcccccc tgactcagga 1260
 gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320
 gttaaagtcc ttccaaagcc cctgaatgcc ccacacgtga ttgacactgg acataacttt 1380
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
 cttctatata aaccggttaa tcaatatgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500
 45 attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactgggtc 1560
 cgtcgtggag aggttgggga agggcatcct ggacctgtga gacgtctcac aacagcttct 1620
 atcgagctcc ctctcccaag aggtctaaat ctctgccta aaagtcagac cactctaaat 1680
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740
 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagttc caggcaactt gacttcggtg 1800
 50 ctacttaaca acttacatcc caggagcagc tacgtgggtc gagctagagt caacaccaag 1860
 gccagggggg aatggagtga agatctcact gcttggacct ttagtgacat tcttctcct 1920
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980
 atattggatg gctattctat ttcttctat actatccgtt acaagggttc aggcaagaat 2040
 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatggcaccac tcattcagta tcagctcaag 2100
 55 ggcttagagc ctgaaacagc ataccaggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160
 agcaaccagc ccttttctca tgaactgggtg accctccagc aatctcaagc accagcggac 2220
 ctcgaggggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgcctg 2280
 actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaatgt gcaaggaga 2340
 atggcccaag ctttccaaaa cgtgagggaa ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2400
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460
 tggaaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520
 gcgcgcacatc agaaggatgg gttacggatg gatgtgcca tcaaaaagaat gaaagaatat 2580

5 gcttccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttgga 2640
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
 gccattgagt acgcgcccc a tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
 gagacggacc cagcatttgc cattgccaat agcacgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820
 10 ctccttcact tcgctgccga cgtggcccg ggcatggact acttgagcca aaaacagttt 2880
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttgggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
 gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060
 gtatggctct atgggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
 15 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
 gagaggccat catttgcccc gatattgggt tccctaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
 acctacgtga ataccacgct ttatgagaag tttacttatg caggaattga ctgttctgct 3360
 20 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10
 <211> 2409
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <300>

<300>
 25 <302> beta5 integrin
 <310> X53002

<400> 10
 30 ncbnncvrra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
 ctccctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
 gaatgtctgc taatccacc aaaatgtgcc tgggtctcca aagaggactt cggaagccca 180
 cggctccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggagggt 240
 gagatagaga gccacgccag cagcttccat gtccctgagga gcctgcccct cagcagcaag 300
 35 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
 ctccggccccg gtgacaagac cacctccag ctacaggttc gccagggtga ggactatcct 420
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
 cggagcctgg gcaccaaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccggttg 540
 ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtag 600
 40 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagtgt tttccaaatt gcgtcccctc ctttgggttc 660
 cgccatctgc tgccctctac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaaacag 720
 aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgactgc atttctgtgt gttcacaaca 840
 gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctgggtga gccacacgat 900
 45 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
 tcccttgcc tgccttgaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagtg 1020
 acaaaaaacc attatatgct gtacaagaat tttacagccc tgatacctgg aacaacgggtg 1080
 gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
 atccgggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
 actgctacct gccaatgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga gggctctgaag 1260
 50 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
 acggagcatg tgtttgccct gcggccgggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggtacct gggcaccag 1500
 55 tgcagtgccc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccc ggaggcagag 1560
 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtct ctgcttcgag 1620
 agcgaagttt gcaagatcta tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgcagg 1680
 aacaaggag tccctctgctc aggccatggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740
 gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
 60 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcc atgcaggag 1860
 ccgggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccgatgc atgcagcacc 1920
 aagagagatt gcgtcagtg cctgtgctc cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

gaggctgtgc tatgtttcta caaaaccgcc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtcctcaggg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgcca tgaccatcct cctggctgtg gtcggtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220
 ctccctggcta tctggaagct gcttgtcacc atccacgacc ggagggagtt tgcaaagtgt 2280
 5 cagagcgagc gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc aactgtgga cttcaccttc aacaagttca acaaatccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

10 <210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

<400> 11

20 atgcgagcgc ggccgcggcc cgggcgcgtc tgggcgactg tgctggcgtt gggggcgtg 60
 gcgggcgttg gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctccctgccag 120
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtgctctg atgaggccct gcctctgggc 180
 tcacctgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaatccatc 240
 gagttccag ttagtgaggc ccgagtacta gaggacaggc cctcagcga caagggtctt 300
 25 ggagacagct cccaggtcac tcaagtcagt cccagagga ttgactccg gctccggcca 360
 gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcaggtgg aggattaccc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgatc tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccacca gatgcgaaag ctaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcatttgtgg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct cccaccaga ggccctcgaa 600
 30 aaccctgtct atgatatgaa gaccacctgc ttgccatgt ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg cccagagggg tggctttgat gccatcatgc aggctacagt ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcattccac ttgctgggtg ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagt acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtgc tgaaaatgta 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga ccacagttgg ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaat ccgttctaaa 1140
 gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgatagg gactcaagat tggagacacg 1260
 gtgagcttca gcattgaggc caaggtgcga ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320
 accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgacgtcc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440
 tttgagtgtg gggatgtccg ttgtgggcct ggctggctgg gateccagtg tgagtgtca 1500
 45 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc cccgggaggg tcagcccgtc 1560
 tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggt caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgctcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggctgctg 1800
 50 tgcagcggcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgagaagtg cccacctgac ccagatgcct gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagtgtg agaagtgtga cgggagccc tacatgaccg aaaataacctg caaccgttac 1980
 tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag ctggcaagga tgcagtgaat 2040
 tgtacctata agaatgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 55 ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggctctgc tctcagtgat gggggccatt ctgctcattg gccttgccgc cctgctcatc 2220
 tggaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg ctaaatttga ggaagaacgc 2280
 gccagcgcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

60 <210> 12

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12
10 atggcttttc cgccgcgccg acggtcgccg ctccggtcccc ggggcctccc gcttctttctc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgccgcgcc ttcaacctag acgtggacag tcctgcccag 120
tactctggcc ccgagggag ttacttcggc ttccgcgtgg atttcttcgt gccacgccc 180
tcttcccgga tgtttctctc cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
gtggaaggag ggcaggtcct caaatgtgac tggctctcta cccgcgggtg ccagccaatt 300
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaaaggat atccattgga atttaagtcc 360
catcagtggt ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgctttctt 480
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccagttagat cacaagatat tgatgctgat 540
ggcaatgggt tttgtcaagg aggatcagc attgatttta cttaaagctga cagagtactt 600
20 cttggtgggt ctggttagct ttattggcaa ggtcagctta tttcggatca agtggcagaa 660
atcgtatcta aatacgacct caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgtcggagat 780
ttcaatgggt atggcataga tgactttggt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcggt gctctgatgg caaactocaa 1020
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacgggtt ggcagtgcga tagctccttt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200
30 ggaattgttt atatcttcaa tggaaagatc acaggcttga acgcagtcct atctcaaata 1260
cttgaaaggg agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggttagat 1380
cgagctatct tatacaggc cagaccagtt atcactgtaa atgctggtct tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500
35 tcctgtttta atgttaggt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560
cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aatcgcagca 1620
gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcgggttg attatagaac agctgctgat 1800
40 acaacaggct tgcaaccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920
gatagtgate aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gctcagaatc aaggagaagg tgcctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040
gctgatttca tcggggttgt ccgaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100
45 aagacagaaa accaaactcg ccaggtggta tgtgacctg gaaacccaat gaaggctgga 2160
actcaactct tagctggtct tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagttgta 2280
tctcacaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttaga taagaggagt ctcgagtcct 2340
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gacacaaagg agaaccctga gactgaagaa 2400
50 gatgtggggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatgggtc aagttcattc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct tacaatatata ataataacac tctgttgtat 2520
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaacctt 2580
ttggaattta agatctcatc tttgcaaaaga atgacacggg tgccggggcaa 2640
ggtagcgagg accatctcat cactaaagcg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
55 actttgggtt gtggagtgc tcagtgttg aagattgtct gccaaagttg gagattagac 2760
agaggaaaga gtgcaatctt gtacgtaaag tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaatcttcc aattgaggat atcaccaact ccacattggt taccataag 2880
tttccttata agaactctcc aattgaggat cctgtgcctg tgtgggtgat cattttagca 3000
60 gttctagcag gattgtgtct actggtgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13
<211> 402
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
10 <310> AF000177

<400> 13
atgaactata tgccctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcactttggtt 60
ctgcttcgag atggaaggac acttatagggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaaat agacttggaa 240
aaggagagtg acacacccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

<210> 14
<211> 1923
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> c-myb
<310> NM005375
30

<400> 14
atggcccga gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaa agaagaagat 300
cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggcccgaaac gttggtctgt tattgccaa 360
cacttaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttattttacca ggcacacaag 480
40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cgggaaggctg aacaggaagg ttatctgcag 600
gagtcctcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactggt 720
aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcattgtcca 780
45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
cagagacact ataatgatga agacctgag aaggaaaaagc gaataaagga attagaattg 900
ctcctaattgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga 1020
gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
50 cctggctccc tacctgaaga aagcgctctg ccagcaaggc gcatgatcgt ccaccagggc 1140
accattctgg ataatgttaa gaacctctta gaatttgca aaacactcca atttatagat 1200
tctttcttaa acacttcag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
tccacccccc tcatttgtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccccag ctatcaaaag gtcaattcta 1380
55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
tacggctccc tgaagatgct acctcagaca cctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
gtgatcaaac aggaatctga tgaactgtga tttgtgtctg agtttcaaga aaatggacca 1560
cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gtaactccaa ctgataaaac aggaacttc 1620
ttctgtcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgttt taatggcacc agcatcagaa 1740
gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggtccct ggcgagcccc 1800
ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcatcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccgac gctggtcacg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

<400> 15
15 gacccccgag ctgtgctgct cgcggcgcc accgcgggc cccggcgct cctggctccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg cgggctaggg tggagagacc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
20 gccagccct cccgctgac cccagccag cggctcgcaa ccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccat agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacacc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggcatttct gccatttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctettgggt ctgtgctgca gtctggcgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaatccc aagttccgga atgaggacta caccatacac 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgcca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcaccc ggcccagtgc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctc tcaccctggg caaggagttc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcctcaggc ccatgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggc 540
cacagtgctg cccacgcct cttcccaact gcctggactg tgctgctcct tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccc cgcagcgccc gctgctcccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgccc 60
ccgcccttcg cgcgcgccga ggacgcgcgc cgcgccaaact cggaccgcta cgcctctac 120
tggaaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgactatagg ggcgcgctg 240
60 ccgcgcggcc agcgcagtga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgtgggagc gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggtg cgcctcttc 600
 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

5

<210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

<300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787

15

<400> 18
 atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
 ctggcccaag ggcccggagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgactg gaacagctcc 120
 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180
 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
 ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtgc aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 aagttctcgg agaagttcca gcgctacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 atgaagggtg tcgtctgctg cgcctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctccccaggt tcacatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
 gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 cacctgcccc tggccgtggg catcgcttc ttcctcatga cgttcttggc ctcctag 717

20

25

30

<210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35

<300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784

40

<400> 19
 atgcggctgc tgcctctgct gcggactgtc ctctgggccc cgttccctcg cttccctctg 60
 cgcggggggt ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaaccc caggttgctt 120
 cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 tacgaaggcc caggggcccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
 tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 gccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttcgtct tctgcgaatt 600
 ctgtga 606

45

50

55

<210> 20
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60

<300>
 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962

	<400>	20							
	atgttgcaacg	tggagatggt	gacgctgggtg	tttctgggtgc	tctgggatgtg	tgtgttcacg	60		
	caggaccocgg	gctccaaggc	cgtcgccgac	cgctacgctg	tctactggaa	cagcagcaac	120		
	cccagattccc	agaggggtga	ctaccatatt	gatgtctgta	tcaatgacta	cctggatgtt	180		
5	ttctgcacct	actatgagga	ctccgtcccc	gaagataaga	ctgagcgcta	tgtcctctac	240		
	atgggtgaact	ttgatggcta	cagtgcctgc	gaccacactt	ccaaaggggt	caagagatgg	300		
	gaatgtaacc	ggcctcactc	tccaaatgga	ccgctgaagt	tctctgaaaa	attccagctc	360		
	ttcactccct	tttctctagg	at ttgaattc	aggccaggcc	gagaatat t t	ctacatctcc	420		
	tctgcaatcc	cagataaatg	aagaagggtcc	tgtctaaagc	tcaaagctctt	tgtgagacca	480		
10	acaaatagct	gtatgaaaac	tataggtggt	catgatcgct	ttttcgatgt	taacgacaaa	540		
	gtagaaaatt	cattagaacc	agcagatgac	accgtacatg	agtcagccga	gccatcccg	600		
	ggcgagaacg	cggcacaaac	accaaggata	cccagccgcc	ttttggcaat	cctactgttc	660		
	ctcctggcga	tgcttttgac	attatag				687		
15									
	<210>	21							
	<211>	2955							
	<212>	DNA							
	<213>	Homo sapiens							
20									
	<400>	21							
	atggcccttgg	attatctact	actgctcctc	ctggcatccg	cagtggctgc	gatggaagaa	60		
	acgttaatgg	acaccagaag	ggctactgca	gaagctgggt	ggacggccaa	tcctgcgctc	120		
	gggtgggaag	aagtcagtag	ctacgatgaa	aacctgaaca	ccatccgcac	ctaccagggt	180		
25	tgcaatgtct	tcgagcccaa	ccagaacaat	tggctgctca	ccacctcat	caaccggcgg	240		
	ggggcccatc	gcatctacac	agagatgcgc	ttcactgtga	gaga ctgcag	cagcctccct	300		
	aatgtcccag	gatcctgcaa	ggagaccttc	aacttgtatt	actatgagac	tgactctgtc	360		
	attgccacca	agaagt cagc	cttctgggtc	gagggccctc	acctcaaagt	agacaccatt	420		
	gctgcagatg	agagcttctc	ccaggtggac	tttgggggaa	ggctgatgaa	ggtaaacaca	480		
30	gaagtcagga	gctttggggc	tcttactcgg	aatgggtttt	acctcgcttt	tcaggattat	540		
	ggagcctgta	tgtctcttct	ttctgtccgt	gtcttcttca	aaaagtgtcc	cagcattgtg	600		
	caaaat tttg	cagtgtttcc	agagactatg	acaggggcag	agagcacatc	tctggtgatt	660		
	gctcggggca	catgcatccc	caacgcagag	gaagtggagc	tgcccatcaa	actctactgc	720		
	aacggggatg	gggaatggat	gggtccctatt	gggcgatgca	cctgcaagcc	tggcttatgag	780		
35	cctgagaaca	gcbtggcatg	caaggcttgc	cctgcaggga	cattcaaggc	cagccaggaa	840		
	gctgaaggct	gctcccactg	ccccccaac	agcgcctccc	ctgcagaggc	gtctcccac	900		
	tgcacctgtc	ggaccggtta	ttaccgagcg	gactttgacc	ctccagaagt	ggcatgcaat	960		
	agcgtcccat	caggtccccg	caatgttatc	ttcatcgctc	atgagacgtc	catcatctgc	1020		
	gagtggcacc	ctccaaaggga	gacaggtggg	cgggatgatg	tgacctacaa	catcatctgc	1080		
40	aaaaagtgc	gggcagaccg	ccggagctgc	tcccgcctgt	acgacaatgt	ggagttttgt	1140		
	cccaggcagc	tgggcctgac	ggagtgcgcc	gtctccatca	gcagcctgtg	ggcccacacc	1200		
	ccctacacct	ttgacatcca	ggccatcaat	ggagcttcca	gcaagagtcc	cttcccccca	1260		
	cagcacgtct	ctgtcaacat	caccacaac	cagacggccc	ctccaccgt	ttccatcatg	1320		
	caccaagtca	gtgccactat	gaggagcadc	accttgtcat	ggccacagcc	ggagcagccc	1380		
45	aatggcatca	tcctggacta	tgagatccgg	tactatgaga	aggaacacaa	tgagttcaac	1440		
	tcctccatgg	ccaggagtca	gaccaacaca	gcaaggattg	atgggctgcg	gcctggcatg	1500		
	gtatattgtg	tacaggtgcg	tgcccgcaet	gttgetggct	acggcaagtt	cagtggcaag	1560		
	atgtgtcttc	agactctgac	tgacgatgat	tacaagtcag	agctgaggga	gcagctgcc	1620		
	ctgatttctg	gctcggcagc	ggccggggtc	gtgttcgttg	tgtccttgg	ggccatctct	1680		
50	atcgtctgta	gcaggaaaac	ggcttatage	aaagaggctg	tgtacagcga	taagctccag	1740		
	cattacagca	caggcccgag	ctccccagg	atgaagatct	acattgacc	cttcaactta	1800		
	gaggatccca	acgaagctgt	ccgggagttt	gccaaaggaga	tcaatgtatc	tttttgaaa	1860		
	attgaagagg	tcactcggagc	aggggagttt	ggagaagatgt	acagggggcg	tttgaaactg	1920		
	ccaggcaaga	gggaaatcta	cgtggccatc	aagacctga	aggcagggtg	ctcggagaag	1980		
55	cagcgtcggg	actttctgag	tgaggcgagc	atcatggggc	agttcgacca	tcctaaccat	2040		
	attcgctctg	agggtgtggt	caccaagagt	cgccctgtca	tgatcatcac	agagtctcat	2100		
	gagaatgtgt	cattgtgattc	tttctcagg	caaaatgacg	ggcagttcac	cgtagctccag	2160		
	cttgtgggta	tgctcagggg	catcgctgct	ggcatgaagt	acctggctga	gatgaattat	2220		
	gtgcatcggg	acctggctgc	taggaacatt	ctggtcaaca	gtaacctgg	gtgcaagggt	2280		
60	tccgactttg	gcctctcccg	ctacctccag	gatgacacct					

ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
 taccggctgc cccaccccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag ccggccccgg tttgoggaga ttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga acccggaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700
 5 cccctgctcg accgtcccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aaatgggtcca gtacagggac agcttctcca ctgctggctt cacctccctc 2820
 cagctgggtca cccagatgac atcagaagac ctcttgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940
 acggcaatgg catga 2955

10

<210> 22

<211> 3168

<212> DNA

15 <213> Homo sapiens

<400> 22
 atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctcgc cggcgtggaa 60
 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggt gcatcctcca 120
 20 tcagggtggg aagaggtgag tgggtacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 25 attgcaacgc acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
 tatggcggct gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg cccccgcatc 600
 atccagaatg gcgccatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctgggtg 660
 gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgog gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctggtgccc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggtctc 780
 gaggcggttg agaatggcac cgtctgccga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggccc 900
 accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggacccccct ggacatgccc 960
 tgcacaacca tccccctcgc gccccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020
 35 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggcccgggg gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
 tacgaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgtctggc 1200
 cacaccagt acaccttcca gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagccccctc 1260
 tcgcctcagt tcgcctctgt gaacatcac accaaccagg cagctccatc ggagctgtcc 1320
 40 atcatgcatc aggtgagccg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggtc ccagccagac 1380
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacggtea ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
 ggcgccatct atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtgg caggctacgg gcgctacagc 1560
 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
 45 ttgccactca tcatcggtc ctcgccgct ggccgtgtct tctcattgc tgtggttgtc 1680
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800
 acctacgag accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gagtttgccg aggtctgcag tggccacctg 1920
 50 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gcctccatca tgggcccagtt cgaccatccc 2040
 aacgtcatcc acctggaggg tgtcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100
 ttcatggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagt 2160
 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
 55 aactatgttc accgtgacct ggctgccccg aacatcctcg tcaacagcaa cctggctctg 2280
 aaggtgtcgg actttgggct ctacagcttt ctgaggagc atacctcaga cccccctac 2340
 accagtggcc tgggcggaaa gatccccatc cgctggacag ccccggaagc catccagtac 2400
 cggaaagtcca cctcgccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtatg 2460
 tectatgggg agcggcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataa tgccattgag 2520
 60 caggactatc ggctgccacc gcccatggac tgcccagagc ccctgcacca actcatgctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagtctg gccaaattgt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cggccctctc ctctggcatc 2700

5 aacctgccgc tgetggaccg cacgatcccc gactacacca gctttaacac ggtggacgag 2760
 tggctggagg ccatcaagat ggggcagtag aaggagagct tcgccaatgc cggcttcacc 2820
 tcccttgacg tcgtgtctca gatgatgatg gaggacattc tccgggttgg ggtcactttg 2880
 gctggccacc agaaaaaaat cctgaacagt atccaggtag tgcgggcgca gatgaaccag 2940
 attcagttctg tggagggcca gccactcgcc aggaggccac gggccacggg aagaaccaag 3000
 cgggtgccagc cacgagacgt caccaagaaa acatgcaact caaacgacgg aaaaaaaaag 3060
 ggaatgggaa aaaagaaaac agatcctggg agggggcggg aaatacaagg aatatTTTTT 3120
 aaagaggatt ctcataagga aagcaatgac tgttcttgcg ggggataa 3168

10 <210> 23
 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <400> 23
 atggccagag cccgcccgcc gccgcccgcc tcgccgcgcg cggggcttct gccgctgctc 60
 cctccgctgc tgetgctgcc gctgctgctg ctgcccgccg gctgccgggc gctggaagag 120
 accctcatgg acacaaaatg ggtaacatct gagtggcggt ggacatctca tccagaaagt 180
 20 ggggtgggaag aggtgagtag ctacgatgag gccatgaatc ccatccgcac ataccagggtg 240
 tgtaatgtgc gcgagtcaag ccagaacaac tggcttcgca cgggggttcat ctggcgggcg 300
 gatgtgcagc ggggtctacgt ggagctcaag ttactgtgct gtgactgcaa cagcatcccc 360
 aacatccccg gctcctgcaa ggagaccttc aacctcttct actacgaggc tgacagcgat 420
 gtggcctcag cctcctcccc ctcttgtagt gagaaccctt acgtgaaagt ggacaccatt 480
 25 gcacccgatg agagcttctc gccgctggat gccggccgtg tcaacaccaa ggtgcgcagc 540
 tttggggccac ttccaaggc tggcttctac ctggccttcc aggaccaggg cgcctgcatg 600
 tcgctcatct cgtgctgcgc ctctacaag aagtgtgcat ccaccaccgc aggccttcgca 660
 ctcttccccg agaccctcac tggggcgagg ccaacctcgc tggtcattgc tcttggcacc 720
 tgcattcccta acgctgtgga ggtgtcggtg ccaactcaagc tctactgcaa cggcgatggg 780
 30 gagtggatgg tgcctgtggg tgcctgcacc tgtgccaccg gccatgagcc agctgccaag 840
 gagtcccagt gccgcccctg tccccctggg agctacaagg cgaagcaggg agaggggccc 900
 tgcctcccat gtccccccaa cagccgtacc acctccccag ccgccagcat ctgcaacctg 960
 cacaataact tctaccgtgc agactcggac tctgcccaga gtgcctgtac caccgtgcca 1020
 tctccacccc gaggtgtgat ctccaatgtg aatgaaacct cactgatcct cgagtggagt 1080
 35 gagccccggg acctgggtgt cgggatgac ctctgttaca atgtcatctg caagaagtgc 1140
 catggggctg gaggggcctc agcctgctca cgctgtgatg acaacgtgga gtttgtgect 1200
 cggcagctgg gcctgtcgga gccccgggtc cacaccagcc atctgctggc ccacacgcgc 1260
 tacacctttg aggtgcaggg ggtcaacggg gtctcgggca agagccctct gccgcctcgt 1320
 tatgcggccg tgaatcac cacaaccag gctgcccgt ctgaagtgcc cacactacgc 1380
 40 ctgcacagca gctcaggcag cagcctcacc ctatcctggg cacccccaga gcggcccaac 1440
 ggagtcatcc tggactacga gatgaagtac tttgagaaga gcgagggcat cgcctccaca 1500
 gtgaccagcc agatgaactc cgtgcagctg gacgggcttc ggctgacgc ccgctatgtg 1560
 gtccaggtcc gtgccgcac agtagctggc tatgggcagt acagccgcgc tgccgagttt 1620
 gagaccacaa gtgagagagg ctctggggcc cagcagctcc aggagcagct tccccctcatt 1680
 45 gtgggctccg ctacagctgg gcttgtcttc gtggtggctg tcgtggtcat cgctatcgtc 1740
 tgcctcagga agcagcgaca cggctctgat tcggagtaca cggagaagct gcagcagtag 1800
 attgtccttg gaatgaagg tttatattgac ccttttacct acgaggaccc taatgaggct 1860
 gttcgggagt ttgccaagga gatcgacgtg tctgctgca agatcgagga ggtgatcgga 1920
 50 gctggggaat ttggggaagt gtgccgtggt cgaactgaaac agcctggccg ccgagagggtg 1980
 tttgtggcca tcaagacgct gaaggtgggc tacaccgaga ggcagcgggc ggacttccta 2040
 agcgaggcct ccatcatggg tcagtttgat caccccaata taatccggct cgagggcggtg 2100
 gtcacacaaa gtcggccagt tatgatctc actgagttca tggaaaactg cgccctggac 2160
 tocttctctc ggtcaacga tgggcagttc acggtcatcc agctgggtgg catggtgagg 2220
 ggcattgctg ccggcatgaa gtacctgtcc gtagtgaact atgtgcaccg cgacctgggt 2280
 55 gctcgcaaca tcttgtcaa cagcaacctg gtctgcaaa tctcagactt tggcctctcc 2340
 cgcttctctg aggatgaccc ctccgatcct acctacacca gttccctggg cgggaagatc 2400
 cccatccgct ggactgcccc agaggccata gcctatcgga agttcacttc tgctagttag 2460
 gtctggagct accgaattgt catgtggag gtcatgagct atggagagcg accctactgg 2520
 gacatgagca accagatgt catcaatgcc gtggagcagg attaccggct gccaccaccc 2580
 60 atggactgtc ccacagcact gcaccagctc atgctggact gctgggtgcg ggaccggaac 2640
 ctcaggccca aattctccca gattgtcaat acctggaca agctcatccg caatgctgcc 2700
 agcctcaagg tcattgccag cgctcagttc ggcattgtac agccctcctt ggaccgcacg 2760

gtcccagatt acacaacctt caccagcagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
 cggtacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggt ggcccagatg 2880
 acggcagaag acctgctcgg tattgggggtc accctggcgg gccaccagaa gaagatcctg 2940
 agcagtatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgccctgtgca ggtctga 2997
 5
 <210> 24
 <211> 2964
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tgggtggcgc cagctttgga agagaccctg 60
 ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
 15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180
 tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacagggtt ggtcccacgg 240
 cggggcgccg tccacgtgta cgccacgctg cgcttcacca tgctcgagtg cctgtccctg 300
 cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttcaccgtct tctactatga gagcgatgcy 360
 gacacggcca cgccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
 20 gtggccgcgg agcatctcac ccggaagcgc cctggggcgg aggccaccgg gaaggtgaat 480
 gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagg aaggctggct tctacctggc cttccaggac 540
 cagggctgct gcatggccct gctatccctg cactctctct acaaaaagtg cgcccagctg 600
 actgtgaacc tgactcgatt ccggagact gtcgctcggg agctgggtgt gcccggtggc 660
 ggtagctgcy tgggtgatgc cgtccccgcc cctggcccca gccccagcct ctactggcgt 720
 25 gaggatggcc agtggggcga acagccggct acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
 gcagctgagg ggaacaccaa gtgcccagcc tgtgcccagg gcaccttcaa gccctgtca 840
 ggagaagggt cctgccagcc atgcccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcy 900
 gctgcccagt gccgcgtcgg ggacttcggg gcacgcacag acccccgggg tgcaccctgc 960
 accaccctc cttcggctcc gggagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1020
 30 ctggaatgga gtgccccctt ggagtctggt ggcgagagg acctaccta cgccctccgc 1080
 tgccgggagt gccgaccggg aggtcctgtg gcgcctgcy ggggagacct gacttttgac 1140
 cccggccccc gggacctggt ggagccctgg gtggtggttc gagggctacg tccggacttc 1200
 acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatcct ccttagccac ggggcccgtc 1260
 ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtac ctctgcagt gtctgacatc 1320
 35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttc ccgggcaccc 1380
 agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga ggtcccagc 1440
 agcgtgcggt tccctgaagac gtcagaaaa cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1500
 gccagctacc tgggtcaggt acgggcgcgc cctgagggcg gctacgggcy cttcggccag 1560
 gaacatcaca gccagacca actggatgag agcgagggct ggcgggagca gctggccctg 1620
 40 attgcccga cggcagctgt ggggtgtggt ctggtcctgg tggctattgt ggtcgcagt 1680
 ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gaagcagaat attcggaaca acacggacag 1740
 tatctcatcg gacatggtac taaggtctac atcgacccct tcacttatga agacccta 1800
 gaggctgtga gggaaattgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagaggtg 1860
 attggtgcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggcgccg tcaaggcccc agggaagaag 1920
 45 gagagctgtg tggcaatcaa gaccctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtag 1980
 tttctgagcy aggcctccat catgggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2040
 ggcgtggtca ccaacagcat gcccgctcat attctcacag agttcatgga gaacggcgcy 2100
 ctggactcct tccctgcggc aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160
 ctgcccggca tgcctcggg catgcgttac cttgcccaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
 50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaagtgtc tgactttggc 2280
 ctttcccgat tccctggagga gaactcttc gatcccacct acacgagctc cctgggagga 2340
 aagattccca tccgatggac tgcccgggag gccattgctc tccggaagtt cacttccgcy 2400
 agtgatgctt ggaattacgg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagagggcy 2460
 tactgggaca tgagcaatca ggacgtgatc aatgccattg aacaggacta ccggctgccc 2520
 55 ccgccccag actgtccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2580
 cggaatgccc ggccccgctt cccccagggt gtcagcgccc tggacaagat gatccggaac 2640
 cccgcccagc tcaaaatcgt ggcccgggag aatggcgggg cctcacacc tctcctggac 2700
 cagcggcagc ctactactc agcttttggc tctgtggcg agtggcttcg ggccatcaaa 2760
 atgggaagat acgaagcccg tttcgcagcc gctggctttg gctccttcga gctggtcagc 2820
 60 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880
 atcttgcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaage cgggaacccc ggggtgggaca 2940
 ggaggaccgg ccccgagta ctga 2964

<210> 25
<211> 1041
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-B1
10 <310> NM004429

<400> 25
atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggc cgtgtgggcg 60
ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggcttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180
gacatcatct gcccccgagc agaagcaggc cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
gtgcggcctg agcaggcagc tgccctgtagc acagttctcg accccaacgt gttgggtcacc 300
tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
20 agcctggagg ggctggaaaa cggggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggccctgg tagtcggggc 600
tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
gggtgcaagt ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
25 ttgcgcgctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780
ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgcctc 840
tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960
agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc gagcccggcg 1020
30 aacatctact acaaggtctg a 1041

<210> 26
<211> 1002
35 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

<400> 26
atggctgtga gaagggaactc cgtgtggaag tactgtctgg gtgttttgat ggttttatgc 60
agaactgcga ttcccaaactc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaaactcc 120
aaattttctac ctggacaagg actggtaacta taccacagaga taggagacaa attggatatt 180
atttgcccca aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agttttatag 240
45 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaatc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
ctctgggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420
tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
50 agacgtccag aactagaagc tgggtacaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
aaaccaaactc caggttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660
ctcggttccg aagtgccctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgct 720
atcatcatca cgtgtgtggt cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc aactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840
55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgctaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
tgccctcact acgagaagggt cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
atgcccccgc agagcccggc gaacatttac tacaaggtct ga 1002

60 <210> 27
<211> 1023
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```

5 atggggcccc cccattctgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
  gtgttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggcgaaataag 120
  aggttccagg cagaggggtg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
  ctctgccccc gggcccggcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
  ctgtacctgg taggggggtg tcaggggcgg cgctgtgagg caccacctgc cccaaacctc 300
  cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagtccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
  tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggagg gtgtgtgctt aaccagaggc 480
  atgaagggtg ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
  gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
  gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgtgta agggccctcg 660
15 cccctcccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
  ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcggagac ggcgggcca gccttcggag 780
  agtcgccacc ctggtcctgg ctctctcggg aggggagggg ctctgggctt ggggggtgga 840
  ggtgggatgg gacctcggga ggtgagcct ggggagctag ggatagctct gcggggtggc 900
  ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgtgta ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
  tga                                     1023

```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
  gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
  cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctggtgtg cgtgccctgg 180
  gacgcacggc cgccccccgc cgccccctcc ttccgccagg tgtcctgcct gaaggagctg 240
  gtggcccagag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgcga agaactgtgt ggccttcggc 300
  ttgcgcgtgc tggacggggc ccgcgggggg cccccgagg ccttcaccac cagctgcgcg 360
40 agctacctgc ccaacacggt gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgtg ggggctgctg 420
  ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cacctgtgtg cacgtgcgc gctctttgtg 480
  ctggtggctc ccagctgcgc ctaccagggt tgccggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
  gccactcagg cccggcccc cccacacgct agtggaaccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
  cgggcctgga accatagcgt cagggaaggc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggagc tgccagccga agtctgcgtg tgcccaagag gccaggcgt 720
  ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
  aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggttct tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
  gaagccacct ctttgagggt tgcgtctctt ggcacgcgc actccaccc atccgtgggc 900
  cgcagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cagctccctg ggacacgct 960
50 tgtcccccg tgtacgccga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
  ctgcggccct ccttcctact cagctctctg agggccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
  gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgccc 1140
  cgctgcccc agcgtactg gcaaatgcgc cccctgttct tggagctgct tgggaaccac 1200
  gcgcagtgcc cctacggggt gctcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag ccccagggtt ctgtggcggc ccccaggag 1320
  gaggacacag acccccgtcg cctggtgcag ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
  gtgtacggct tcgtgcgggc ctgctgcgc cggctggtgc cccagggcct ctggggctcc 1440
  aggcacaacg aacgcgctt cctcaggaac accaagaagt tcactccct ggggaagcat 1500
  gccaaactct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgcttggtg 1560
60 cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
  ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggtcttct 1680
  ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaa aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800
 ctgtcggag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
 ctccgcttca tcccccaagcc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
 ggagccagaa cggtccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
 ctgttcagcg tgctcaacta cgagcgggag cggcgccccg gcctcctggg cgctctgtg 2040
 ctgggctctg acgatatcca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcgggcccag 2100
 gacccgccgc ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
 ccccaggaca ggctcacgga ggtcatcgcc agcatcatca aacccagaa cacgtactgc 2220
 gtgctcgggt atgccgtggg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggccttcaag 2280
 10 agccacgtct ctacctgac agacctccag ccgtacatgc gacagttcgt ggctcacctg 2340
 caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcacgagc agagctcctc cctgaatgag 2400
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttccta cgcttcattg gccaccacgc cgtgcgcatc 2460
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggt atcccgagg gctccatcct ctccacgctg 2520
 ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580
 15 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttgggta cacctcacct caccacgcg 2640
 aaaaccttcc tcaggacctt ggtccgaggt gtccctgagt atggctcgtt ggtgaacttg 2700
 cggaagacag tggatgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
 cagatgccgg cccacggcct attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820
 gaggtgcaga ggcactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
 20 aaccgcggct tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgcag gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000
 atctacaaga tcctcctgct gcaggcgtac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
 tttcatcagc aagtttggaa gaacccaca ttttctcgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
 tcctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgtggg ggccaagggc 3180
 25 gccgccggcc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
 aagctgactc gacaccgtgt cacctacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
 acgcagctga gtcggaagct cccggggacg acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29
 <211> 567
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> K-ras
 <310> M54968

40 <400> 29
 atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgac caacaataga ggattcctac 120
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcagg 180
 caagaggagt acagtgaat gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
 45 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaatt 300
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggctcctag taggaaataa atgtgatttg 360
 cttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggattcct 420
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
 50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa 567

55 <210> 30
 <211> 3840
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> mdr-1
 <310> AF016535

<400> 30

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtgggtg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atctagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attggtgctg	gggtgctggt	tgctgcttac	attcaggttt	cattttgggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctggtttg	atgtgcacga	tgttggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aagggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atctacacgt	ggttgggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggtg	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatattc	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gctttgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaaggtgca	gagtgggcag	1260
	acgggtggccc	tgggttgaaa	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcga	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacaga	ggggatgggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatctatggt	gtgtgagtc	aggaacctgt	attgtttggc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cttgaaaatg	tcacatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatgac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctggttg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgtggggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggtgac	1740
30	accattgtga	tactctcatg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctgggttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcatgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtcct	caaagtattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttgttggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgatc	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactattt	gtttctagcc	2280
	cttggaattta	tttcttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacattttg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttggtttg	atgaccctaa	aaacaccaact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgcctg	taattaccca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatgggt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	taccatcat	tgcaatagca	ggagttgttg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttgaggaaaag	cacacatctt	tgggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttggtgg	cacataaaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtattt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgac	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgcc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aaggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	atggctgtg	ggaagagcac	agtggtccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaaggag	gccaaacatc	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttgtt	agacagcctc	atattttgct	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatag	agaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgctgtg	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaaag gcactctattt ttcaatggte agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

- 5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232
- <400> 31
- 15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgac gtgcgcttgt ggggaagaagg agaagagctg 180
gagctgggtg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
- 20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aagggtgaaga agggcgctca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggt 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttcctg aaatgctgca acaccacca atgcaacgag 600
- 25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagacttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cagcaaccga aaaaccaaag ctatatggta 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcaa catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900
- 30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaataga ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggctggat cggggggacc cctttgccct tccctcggtt cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggccagtgt gccgacctct ctgggcctca gttttccag 1140
ctatgaaaac agtatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaagg 1200
- 35 cgtgggccaa tgggagagct cttgttatta ttaatatgtg tgccgctgtt gtgttgtgt 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318
- <210> 32
40 <211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- <300>
45 <302> Bak
<310> U16811
- <400> 32
- 50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagtcc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360
- 55 agtggcatca attggggccg tgtgggtggt cttctgggct tcggctacgg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgacctgctt cgtggctgac 480
ttcatgtgac atactgcat tgcccgtgg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggctc cctcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
ggccagtttg tggtagcaag attcttcaaa tcatga 636
- 60 <210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

<400> 33

10	atggacgggt	ccggggagca	gcccagagggc	ggggggccca	ccagctctga	gcagatcatg	60
	aagacagggg	cccttttgct	tcagggtttc	atccaggatc	gagcagggcg	aatggggggg	120
	gaggcaccgg	agctggccct	ggacccgggtg	cctcaggatg	cgtccaccaa	gaagctgagc	180
	gagtgtctca	agcgcacg	ggacgaactg	gacagtaaca	tggagctgca	gaggatgatt	240
	gccgcggtgg	acacagactc	cccccgagag	gtctttttcc	gagtggcagc	tgacatgttt	300
15	tctgacggca	acttcaactg	gggccggggtt	gtcgcccttt	tctactttgc	cagcaaaactg	360
	gtgctcaagg	ccctgtgcac	caagggtgccg	gaactgatca	gaaccatcat	gggctggaca	420
	ttggacttcc	tccgggagcg	gctgttgggc	tggatccaag	accaggggtg	ttgggacggc	480
	ctcctctcct	actttgggac	gcccacgtgg	cagaccgtga	ccatctttgt	ggcgggagtg	540
20	ctcaccgcct	cgctcaccat	ctggaagaag	atgggctga			579

<210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

30 <400> 34

	atggacgggt	ccggggagca	gcccagagggc	ggggggccca	ccagctctga	gcagatcatg	60
	aagacagggg	cccttttgct	tcagggtttc	atccaggatc	gagcagggcg	aatggggggg	120
	gaggcaccgg	agctggccct	ggacccgggtg	cctcaggatg	cgtccaccaa	gaagctgagc	180
35	gagtgtctca	agcgcacg	ggacgaactg	gacagtaaca	tggagctgca	gaggatgatt	240
	gccgcggtgg	acacagactc	cccccgagag	gtctttttcc	gagtggcagc	tgacatgttt	300
	tctgacggca	acttcaactg	gggccggggtt	gtcgcccttt	tctactttgc	cagcaaaactg	360
	gtgctcaagg	ccctgtgcac	caagggtgccg	gaactgatca	gaaccatcat	gggctggaca	420
	ttggacttcc	tccgggagcg	gctgttgggc	tggatccaag	accaggggtg	ttgggtgaga	480
40	ctcctcaagc	ctcctcaccg	ccaccaccgc	gccctcacca	ccgcccctgc	cccaccgtcc	540
	ctgccccccg	ccactcctct	gggaccctgg	gccttctgga	gcaggtcaca	gtggtgacct	600
	ctccccatct	tcagatcatc	agatgtgggtc	tataatgcgt	tttccttacg	tgtctga	657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

<400> 35

55	atggacgggt	ccggggagca	gcccagagggc	ggggggccca	ccagctctga	gcagatcatg	60
	aagacagggg	cccttttgct	tcaggggatg	attgccgccg	tggacacaga	ctccccccga	120
	gaggtctttt	tccgagtggc	agctgacatg	ttttctgacg	gcaacttcaa	ctggggccgg	180
	gttgtcgccc	ttttctactt	tgccagcaaa	agtggtctca	aggccctgtg	caccaagggtg	240
	ccggaactga	tcagaaccat	catgggctgg	acattggact	tcctccggga	gcgggtgttg	300
60	ggctggatcc	aagaccaggg	tggttgggac	ggcctcctct	cctacttttg	gacgcccacg	360
	tggcagaccg	tgaccatctt	tgtggcgggg	gtgctcaccg	cctcgctcac	catctggaag	420
	aagatgggct	ga					432

<210> 36
 <211> 495
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> Bax epsolin
 10 <310> AF007826

 <400> 36
 atggacgggt ccggggagca gccagagggc ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 15 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcacccg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcggtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaaactg 360
 gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

 <210> 37
 25 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> bcl-w
 30 <310> U59747

 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcggc ccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
 35 aagctgaggg agaaggggta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgaccc 180
 ttctctgate tggcggtcca gctgcattgt accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
 caggctctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360
 40 caagtgcagg agtggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtgggggct gggcgaggtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcattcagt aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540
 ggggcctcgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

 45
 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 50
 <300>
 <302> HIF-alpha
 <310> U22431

 55 <400> 38
 atggagggcg ccggcgggcg gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcatc ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggcttacca tcagctatgt gcgtgtgagg aaacttctgg atgctggtga tttggatatt 240
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttgga tggttttgtt 300
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataatgtgaa caaatacatg 360
 ggattaaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtgt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaattattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggccgct caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gaccaaact catcatgata tgtttactaa aggacaaagt 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agagggtgat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgtgagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgtc 1080
cttaaacggg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtagcctctt tgacaaactt aagaaggaa ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgtccc ctcaccaaac 1320
gaaaaattac agaataaaa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgcccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttcgatg gaagcactag acaaagtcca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtatat ggtcaatgaa ttcaagtgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaaccattt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttcagc tacgttcctt cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaaa 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaag ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctaccacacat acataaagaa actactagt ccacatcatc accatataga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttccctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaattgtca gagaaagcga 2160
30 aaaaatggaa atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attattttaa taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg ctctataca aggcagcaga aacctactgc aggggtgaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagttaaactg a

```

```

<210> 39
<211> 481
40 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> ID1
45 <310> X77956

```

```

<400> 39
atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgccgcgg gccccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcgagcgg tgcgggagcg gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgcggggg cgccggggcg cgctgctgga ccctgctgga cgagcagcag 180
gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctgggtgcc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagatc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cggggggcga 360
gggctgcggg tccgggctcc gctcagcgcg ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
55 gaggcggcat gcgttctcgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
a
481

```

```

<210> 40
60 <211> 110
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

<300>
<302> ID2B
<310> M96843

5

<400> 40
tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15

<300>
<302> ID4
<310> Y07958

20

<400> 41
atgaaggcgg tgagcccggt gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcgcc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcgccgg cgggcgccgc agcgcgctgt aaggcgcccg aggcggcgcc cgacgagccg 180
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctggtgccc 240
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgggcc tgetgagga gccaccaccg 360
ccgcgcggcg cacaccacc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcgcgc gaccccgctc 420
actgcgtca acaccgacc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486

30

<210> 42
<211> 462
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35

<300>
<302> IGF1
<310> NM000618

40

<400> 42
atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
aaggtgaaga tgcacacat gtctctctcg catctcttct acctggcgct gtgcttctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac agggataggc 240
tcagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcyca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43
<211> 591
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55

<300>
<302> PDGFA
<310> NM002607

60

<400> 43
atgaggacct tggttgctt gctgctctc ggctgcggat acctgcacca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgagggtgatc gagaggctgg cccgcagtcga gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagaaa gcggcccctg 240
 cccattcggga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 5 gtcattttacg agattcctcg gagtccaggtc gacccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360
 ccccgtgcg tggagggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgctc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccagggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgagggtg a 591
 10

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568
 20

<400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatgggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctctttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtggaccat 180
 25 cctgtgtgtg cacgcatgcg tgtggactca gacaatgcat acattggtgt cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgct 300
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tcctgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atgcggcttc cgggtgcgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 45 ctctgtttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagcccca caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgtcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccaaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctccctaat gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggg ggtgacactg 480
 cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg agacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tggtcggcca ggggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
 55 gaggtgggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tcctcttggg tatgccttac cacatccgct ccattcctgca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgacct 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgcctgagct catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgcccac tgcctgtgg ttcaaagaca accgcacctt gggcgactcc 1080
 agcgttggcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccgggta tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttcgctgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

gaggatgctg aggtccagct ctccttccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtctg 1260
 gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
 atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
 ctgcccggcca cgctgctggg gaacagttoe gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 5 acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgcgtct gcagcacgtg 1500
 gatcggccac tgtcgggtgc ctgcacgctg cgcaacgctg tggggcaggga cagcaggag 1560
 gtcacgtggg tgccacactc cttgcccttt aaggtgggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
 ctggtgggtgc tcaccatcat ctcctttatc atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
 cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
 10 tacgtggacc ccattgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgag ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggagg cagggttcat 1860
 ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM000660

<400> 46

25 atgccgacct cggggctgag gctgctgccc ctgctgtac cgctgctgtg gctactgggtg 60
 ctgacgcctg gccgcgcggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcgga agcgcatcga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
 agcccccca gccaggggga ggtgccggcc ggcccgctgc ccgaggccgt gctcgccctg 240
 tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
 30 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaaccca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgcgtct gctgaggagg 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 cgataacctca gcaaccggct gctggcaccg agcgactcgc cagagtgggt atcttttgat 600
 35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
 agcgccact gctcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
 actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
 ctcatggcca ccccgctgga gaggggccag catctgcaa gctccggca ccgccagacc 840
 ctggacaacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgcgtgag gcagctgtac 900
 40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
 aacttctgcc tggggccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggct 1020
 ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gcctcgccgg cggcgtgctg cgtgccgag 1080
 gcgctggagc cgctgcccat cgtgtactac gtggggcgca agcccaaggg ggagcagctg 1140
 tccaacatga tegtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

45 <210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

55 <400> 47

60 atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcac tggtcacggg cgcgctcagc 60
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
 cgcgggcgaga tcctgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tcctgagccc 180
 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
 aaggcgagcc ggaggggcggc cgcctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
 aaggagggtt acaaaataga catgccggcc tttcttccct ccgaaaaatgc catcccgccc 360

```

    actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
    gcttccaatt tggtgaaagc agagttcaga gtctttcggt tgcagaaccc aaaagccaga 480
    gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
    acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
5   ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
    aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtacat ctaataatta catcatccca 720
    aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcagggtattg atggcacctc cacatatacc 780
    agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact aggaaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
    ctctgtctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
10  aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
    ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaat ggatacacga acccaaagg 1020
    tacaatgcc aactctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
    agcaggggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tcttctgtgc 1140
    gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
15  gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

```

```

    <210> 48
    <211> 1239
20  <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

    <300>
    <302> TGFbeta3
25  <310> XM007417

```

```

    <400> 48
    atgaagatgc acttgcaaag ggctctggtg gtcctggccc tgctgaactt tgccacgggtc 60
    agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
30  gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctccaggtca ccagccccc tgagccaacg 180
    gtgatgaccc acgtccccta tcaggtoctg gccctttaca acagcaccgg ggagctgctg 240
    gagggatgac atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
    tatgccaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
    gtgtctgcc ctaaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcatggag 420
35  aaaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgcgggtgcc caacccagc 480
    tctaaagcga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
    gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
    tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
    ctagaaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40  aacattcacg aggtgatgga aatcaaatc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
    cgtggagatc tggggcgcc caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaaccctc 840
    atgatgatcc cccacacacc gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
    gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
    tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45  gccaaactct gctcaggccc ttgccatcac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
    gtgctgggac tgtacaacac tctgaaccct gaagcatctg cctcgccctg ctgcgtgccc 1140
    caggacctgg agccctgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtggagcag 1200
    ctctccaaca tgggtgtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

```

```

50  <210> 49
    <211> 1704
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

55  <300>
    <302> TGFbeta2
    <310> XM003094

```

```

60  <400> 49
    atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tgcctctgtg gacgcgtatc 60
    gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcaactgac 120

```

```

5  aacaacggtg cagtcaagtt tccacaactg -gtaaatttt gtgatgtgag attttccacc 180
   tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctocatctg tgagaagcca 240
   caggaagtct gtgtggctgt atggagaaaag aatgacgaga acataacact agagacagtt 300
   tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattctgg aagatgctgc ttctccaaag 360
   tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
   gatgagtgca atgacaacat catcttotca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
   ttgctagtca tatttcaagt gacaggcacg agcctcctgc caccactggg agttgccata 540
   tctgtcatca tcatcttcta ctgtaccgc gttaaccggc agcagaagct gatttcaacc 600
   tgggaaaaccg gcaagacgcg gaagctcatg gagttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660
10 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag 720
   ctgctgcccc ttgagctgga caccctgggtg gggaaagggtc gctttgctga ggtctataag 780
   gccaaactga agcagaacac ttcagagcag tttgagacag tggcagtgaa gatctttccc 840
   tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
   catgagaaca tactccagtt cctgacggct gagggagcga agacggagtt ggggaaacaa 960
15 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020
   gtcacagctt gggaggacct gcgcaagctg ggcaagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080
   ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca cagggacctc 1140
   aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttgggctt 1200
   tccctgcgctc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcaggtggga 1260
20 actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320
   tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctggtgc tctgggaaat gacatctcgc 1380
   tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcgggag 1440
   caccctgtgt tcgaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgaggggc accagaaatt 1500
   cccagcttct ggtccaacca ccagggcatc cagatgggtg gtgagacggt gactgagtgc 1560
25 tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gccagtggtg tggcagaacg cttcagtgag 1620
   ctggagcatc tggacaggct ctcggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
   ggctccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50
   <211> 609
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

35 <300>
   <302> TGFbeta3
   <310> XM001924

   <400> 50
40 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
   agtccaaga gactgcaatt tcctatcccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
   tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctctttc tacagtgtga gctgacgctg 180
   tgtacgaaga tggagaagca ccccagaag ttgcctaagt gtgtgacctc tgacgaagcc 240
   tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttcact 300
45 aagccccctg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360
   gaaccaaatc caatttctcc accaattttc catgggtctg acaccctaac cgtgatgggc 420
   attgcgtttg cagcctttgt gateggagca ctctgacgg gggccttgtg gtacatctat 480
   tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcgga 540
   aacagcagtg ctgcccacag catcggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600
50 acggcctag 609

   <210> 51
   <211> 3633
55 <212> DNA
   <213> Homo sapiens

   <300>
   <302> BCFR
60 <310> X00588

   <400> 51

```


	atgcgaccct	cggggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgccc	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttggga	atgttgaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcccttagca	360
	gtccttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcattggcg	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gaattttctc	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
	gggctgtgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgagggtgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aaccaccaca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccaggggca	aatacagctt	tggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tggtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggcttgccc	gcaaatgtgt	taacggaata	1020
	ggatttggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgccgg	tggtatttag	gggtgacttc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaggaaa	1200
	atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aatcctacag	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgtagtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataattt	caggaaacaa	aaatttgtgc	tattgcaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	cgggtcagaa	aaccaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttgtgc	tccccgagg	gctgtggggg	cccggagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgccc	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgctgtga	caagtgcgaag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtgtgtg	tggaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgctcaaga	cctgccccgc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgccc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcaactgg	ccaggctctg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tctcttgc	gctggtgggt	1980
	gccctgggga	tccgctctct	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcgggaagc	cacgtgcggg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
	gggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggaactc	tggatcccag	aaggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtogcta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgctgcgcct	gctgggcatac	2340
40	tgctcacct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtagc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atgcgaaagg	gcatgaaacta	cttggaggac	cgtcgttgg	tgaccccgga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagattttgg	gctggccaaa	2580
	ctgtcgggtg	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgtatg	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgcccgaag	2880
	ttcgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccagag	acccccagcg	ctacctgtgc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccc	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcaat	gatagaaatg	ggctgcaaa	ctgtcccatc	3180
	aagggaagca	gcttcttgca	gcgatccagc	tcagacccca	caggcgccctt	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttcct	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgtggct	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaacc	cgcgcccagc	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccga	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	tctgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
 <211> 3768
 <212> DNA
 5 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> ERBB2
 <310> NM004448
 10
 <400> 52
 atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg cctctcttgc ccccgagacc 60
 gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag 120
 acccacctgg acatgtctcc ccacctctac cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg 180
 15 gaactcacct acctgccac caatgccagc ctgtctctcc tgcaggatat ccaggaggtg 240
 cagggctacg tgcctcatcg tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggtctgcg 300
 attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360
 gaccgctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420
 cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaag ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
 20 ctctgtctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
 ctacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
 ggctcccgct gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgcy cactgtctgt 660
 gccggtggct gtgcccgtg caagggggcca ctgccactg actgctgcca tgagcagtg 720
 gctcccgct gcacggggcc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
 25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctgggtcacct acaacacaga cacgtttgag 840
 tccatgcca atcccaggg ccggtatata ttccggcga gctgtgtgac tgcctgtccc 900
 tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctcg tctgccccct gcacaaccaa 960
 gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020
 gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac cagtgcacat 1080
 30 atccaggagt ttgctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
 tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
 gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260
 gacctcagc tcttccagaa cctgcaagta atccgggac gaattctgca caatggcgcc 1320
 tactcgctga ccctgcaagg gctgggcata agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380
 35 ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacaccacc tctgcttctg gcacacggtg 1440
 ccctgggacc agctctttct gaaccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
 gaggacgagt gtgtgggcga gggcctggcc tggcaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
 tggggtccga gggccacca gtgtgtcagg tgacccagc tcttccgggg ccaggagctg 1620
 gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc ccaggaggt atgtgaatgc caggcactgt 1680
 40 ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
 gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgtgc 1800
 cccagcggtg tgaacacctga cctctcctac atgcccact ctgtggaccc ggatgacaag 1860
 ggcgcagtc agccttgccc catcaactgc accactcct gtgtggacct ggatgagcag 1920
 ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tctctctgc ggtgggtggc 1980
 45 attctgctgg tctgtgtctt gggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
 aagatccgga agtacacgat gccggagact ctgcaggaaa cggagctggg ggagccgctg 2100
 acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tccctgaaaga gacggagctg 2160
 aggaagggtga aggtgcttgg atctggcgt tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
 cctgatgggg agaattgtgaa aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280
 50 cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctgggtg gggctcccca 2340
 tatgtctccc gccttcttgg gactgctctt agaccatgtc cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag 2400
 gacctgctga actgggtgat gcagattgcc aggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
 ctctacaca gggacttggc cgctcggaac gtgtgtgtca agagtcccaa ccatgtcaaa 2580
 55 attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
 gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gcggttcacc 2700
 caccagatgt atgtgtggag ttatgggtgt actgtgtggg agctgatgac tttttggggc 2760
 aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctgggaaa gggggagcgg 2820
 ctgcccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatgggtcaa atgttggatg 2880
 60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagttgggtg ctgaattctc ccgcatggcc 2940
 agggaccccc agcgttttgt ggtcatccag aatgaggact tggggccagc cagtcccttg 3000
 gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

5 gaggagtatc tgggtaccca gcagggtctc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120
 ggcattggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180
 ctagggtctgg agccctctga agaggaggcc cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg 3240
 gctgggtccg atgtatttga tgggtgacctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagg 3300
 ctccccacac atgaccccag ccctctacag cgggtacagt aggaccccac agtaccctctg 3360
 ccctctgaga ctgatggcta cgttgccccc ctgacctgca gccccagcc tgaatatgtg 3420
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc 3480
 cgacctgtct gtgccactct ggaaagggcc aagactctct cccagggaa gaatgggggtc 3540
 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag 3600
 10 ggaggagctg cccctcagcc ccacctcct cctgccttca gcccagcctt cgacaacctc 3660
 tattactggg accaggacc accagagcgg ggggtccac ccagcacctt caaagggaca 3720
 cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768

15 <210> 53
 <211> 1986
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> ERBB3
 <310> XM006723

25 <400> 53
 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60
 cggggcttct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg ctcccgatcc 120
 ctgaaggaaa ttagtgctgg gcgtatctat ataagtcca ataggcagct ctgctaccac 180
 cactctttga actggaccaa ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcgact agacatcaag 240
 cataatcggc cgcgagaga ctgctgggca gagggcaaag tgtgtgacct actgtgctcc 300
 30 tctgggggat gctggggccc aggccttggc cagtgcctgt cctgtcgaaa ttatagccga 360
 ggagggtgtc gtgtgaccca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgccat 420
 gaggcgcaat gcttctcctg ccacccgaa tgccaaccca tggagggcac tgccacatgc 480
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgctcaa tgtgccatt ttcgagatgg gcccactgt 540
 gtgagcagct gccccatgg agtcctaggt gccaagggcc caatctacaa gtaccagat 600
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgccatgag aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 660
 ettcaagact gtttaggaca aacactggtg ctgatcgcca aaacctatct gacaatggct 720
 ttgacagtga tagcaggatt ggtagtatt ttcatgatgc tgggcggcac ttttctctac 780
 tggcgtgggc gccggattca gaataaaagg gctataggc gatacttggg acggggtgag 840
 agcatagagc ctctggacce cagtgagaag gctaacaaag tcttggccag aatcttcaaa 900
 40 gagacagagc taaggaaagt taaagtgtt ggctcgggtg tctttggaac tgtgcacaaa 960
 ggagtgtgga tccctgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgctggc cattggcagc 1080
 ctggaccatg cccacattgt aaggctgctg ggactatgcc cagggtcatc tctgcagctt 1140
 gtcactcaat atttgectct gggttctctg ctggatcatg tgagacaaca cgggggggca 1200
 45 ctggggccac agctgctgct caactgggga gtacaaattg ccaagggaat gtactacctt 1260
 gaggaacatg gtatggtgca tagaaacctg gctgcccga acgtgtact caagtcaccc 1320
 agtcaggttc aggtggcaga ttttgggtgt gctgacctgc tgcctcctga tgataagcag 1380
 ctgctatata gtgaggccaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440
 gggaaatata cacaccagag tgatgtctgg agctatggtg tgacagtgtg ggagttgatg 1500
 50 accttcgggg cagagcccta tgcagggcta cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560
 aagggggagc ggttggcaca gccccagatc tgcacaattg atgtctacat ggtgatggtc 1620
 aagtgttga tgattgatga gaacattcgc ccaaccttta aagaactagc caatgagttc 1680
 accaggtgg cccgagacc accacgggat tgggtcataa agagagagag tgggcttggg 1740
 atagcccctg ggccagagcc ccattggtctg acaaacaaga agctagagga agtagagctg 1800
 55 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagagg aggacaacct ggcaaccacc 1860
 acactgggct ccgccctcag cctaccagtt ggaacactta atcgccacg tgggagccag 1920
 agccttttaa gtccatcatc tggataactg cccatgaacc agggtaactc tgggggtctt 1980
 ccttag 1986

60 <210> 54
 <211> 1437

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tgggaagaaag acgactcggt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
tgggaaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgag agaaatccct 300
gattttattag agaaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
15 atgggtcatgg tcaaatgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaactg 420
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttaa tcagggtgat 480
gatcgatga agcttcccag tccaaatgac agcaagtctt ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggagggt 720
tttctgtctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gctcctgtgg cacagggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccattgtcca gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
gaccccaccg tgtttgcctc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaaggttac 960
25 atgactccta tgcgagacaa acccaacaa gaatacctga atccagtga ggagaacctt 1020
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatccga atatacaat 1080
gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gattatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tacctgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaacctt gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
30 agcacccttc agcaccacga ctacctgcag gactacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatggcgga tccggcttat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctcctg 1380
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60
tgctgctgct ttttgttgcg gttcttggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgcacc agaggccacc aactcttctt cctctcctt ctctctcctt 180
tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaaacac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

<210> 56
<211> 679
60 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgggcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgcg agccccggggg 60
 cagccggcgcg gtgtcggcgc agcggcgcggt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcacccctgc tgtccaaggt gcgactgtgc gggggcgggc ccgcgcggcc 180
 ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagtccgc cgcatttcac 420
 agctgagtggt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcggt ctggccgggc ctggtagctc ggctggaca aggagggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
 cagtccccct gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

<400> 57
 30 atgggtgcgg cgatagccag ctccctgata cggcagaagc ggccaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgtcgccctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
 .tgccgagagg acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240
 caggatatac tctgcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatggt 420
 ttcactccag aatgcaaatt caaggatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccactctgt accgacgca agaatcaggc cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatga tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcgttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

<400> 58
 55 atggcgggcg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctacgcttaa gggatagtt accaagctat acagccgaca aggtaccac 240
 ttgcagctgc aggcgatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatat ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
 tgcaaatca aagaatcagt gtttgaaaaa tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcaactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
 <211> 624
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF16
 15 <310> NM003868

<400> 59
 atggcagagg tggggggcgt cttcgccctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccaggtttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120
 20 atcgagggga agctgcagcg tggctcacc acagacttcg cccacctgaa ggggatcctg 180
 cggcgcgcgc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttcggaatcc tggagtttat cagcctgggt 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttcgggga acagtgtgaa 420
 25 gaaaactggg acaacaccta tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctcaattttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcaatatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtget tacagctget gattctctgc 60
 tgtcaaaactc agggggagaa tcaccgtct cctaatttta accagtacgt gaggggaccag 120
 ggcgcatga cggaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180
 accagtggca agcagctgca ggtcacccgg cgtcgcatct ccgccaccgc cgaggacggc 240
 45 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctgggtc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ccttccccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccacccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctggttgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtgagg aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccggcg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cgggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggacca gcaaggagtg tgtgttcac gaggaaggtc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctggtag gtgggcttca ccaagaaggg gcggccggcg 480
 10 aagggcccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

25 <400> 62
 atgcggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggcctg 60
 gccgggcgcc ccctcgctt ctcggacgcg gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggtctctccag ctgcttcctg 180
 cgcattccgt cgcaggcggt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtgtgctg 240
 gagatcaagg cagtgcctct gcggaccgtg gccatcaagg cgtgcacag cgtgcggtag 300
 30 ctctgcatgg gcgcgacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatccg cccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccgtct ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggccttctt 480
 ccactctctc atttctgcc catgctgcc atgggccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg ccctggaga ccgacagcat ggacctattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63
 atggtgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 gggaattaca agaagcccaa actcctctac ttagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtggg tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcatgctgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatata ccaagaagca tgcaagaaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggctcctg gactcactat 420
 ggccagaaaag caatcttggt tctcccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgtgct gggcgagcgc 120
 5 aggagcgcgg cggagcggag cgcccgggc gggcggggg ctgcgcagct ggcgcacctg 180
 cagggcatcc tgcgcggcgg gcagctctat tgcgcacccg gcttccacct gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtgcaggg caccggcgag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtggctt ctatcttgga 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catcttttagg 420
 10 ggcagctttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggg atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

<400> 65
 25 atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggttttctgt gctggctggg 60
 cttctgctgg gagcctgcc ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacggtgggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
 30 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactc tgggagtcaa gacatccagg 300
 ttctgtgccc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagccac 420
 ggctcccgcc tgcacctgcc agggaacaag tccccacacc gggacctgac accccgagga 480
 ccagctcgct tctgcccact accaggcctg cccccgcac tcccgagacc accccgaatc 540
 ctggccccc agcccccga tgtgggctcc tcggacctc tgagcatggg gggaccttcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctga 630

<210> 66
 <211> 513
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF22
 45 <310> XM009271

<400> 66
 atgcgccgcc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
 gcgggaaccc cgagcgcgct gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
 50 cgctggcgcc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgc gcgtggatcc cggcgggcgc 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtggcgctcg tggatcatca agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcggg 300
 ggcgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcatcgaa 360
 55 gagaacggcc acaaaccta cgctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420
 ctggcgctgg acaggagggg ggggccccgg ccaggcggcc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgcccact tcctgcccgt cctggtctcc tga 513

<210> 67
 60 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF4
 <310> NM002007
 5
 <400> 67
 atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgctcccg cggctcctgt ggcccttgctg 60
 gcgccttggg cggggccgagg gggcgccgcc gcaccactg caccacaacg cagctggag 120
 gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgcccgtg 180
 10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
 aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcatcggct tccacctcca ggcgctcccc 300
 gacggccgca tcggcggcgc gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
 gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc gggtctctgt ggccatgagc 420
 agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt ttcaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480
 15 ctccctccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt acccgggcat gttcatcgcc 540
 ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cggccaccat gaaggtcacc 600
 cacttcctcc ccaggctgtg a 621
 20 <210> 68
 <211> 597
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25 <300>
 <302> FGF6
 <310> NM020996
 <400> 68
 30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctagggcatc 60
 ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcaccctg ccaacaacac gctgctggac 120
 tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgcg ggctagctgg agagattgcc 180
 ggggtgaact gggaaagtgg ctatcttggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
 aacgtgggca tcggctttca cctccaggtg ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300
 35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
 tttggagtga gaagtgccct ctctggtgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
 cccagcttcc aagaagaatg caagtccaga gaaacctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480
 tacgagtcag acttgtagca agggacctac attgcccaga gcaaatacgg acgggtaaa 540
 40 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597
 <210> 69
 <211> 150
 <212> DNA
 45 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> FGF7
 <310> XM007559
 50 <400> 69
 atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
 aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
 55 tggaaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150
 <210> 70
 <211> 628
 <212> DNA
 60 <213> Homo sapiens
 <300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

5	gatggctccc	ttaggtgaag	ttgggaacta	tttcggtgtg	caggatgagg	taccgtttgg	60
	gaatgtgccc	gtgttgccgg	tggacagccc	ggttttgtta	agtgaccacc	tgggtcagtc	120
	cgaagcaggg	gggctcccca	ggggaccggc	agtcacggac	ttggatcatt	taaaggggat	180
	tctcaggcgg	aggcagctat	actgcaggac	tggatttcac	ttagaaatct	tccccaatgg	240
	tactatccag	ggaaccagga	aagaccacag	ccgatttggc	attctggaat	ttatcagtat	300
10	agcagtgggc	ctggtcagca	ttcgaggcgt	ggacagtggg	ctctacctcg	ggatgaatga	360
	gaagggggag	ctgtatggat	cagaaaaact	aaccaagag	tgtgtattca	gagaacagtt	420
	cgaagaaaac	tggataata	cgtactcatc	aaacctatat	aagcacgtgg	acactggaag	480
	gcgatactat	gttgcatata	ataaagatgg	gaccccgaga	gaagggacta	ggactaaacg	540
	gcaccagaaa	ttcacacatt	ttttacctag	accagtggac	cccgacaaag	tacctgaact	600
15	gtataaggat	attctaagcc	aaagttaga				628

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

	atgtggagct	ggaagtgcct	cctcttcttg	gctgtgctgg	tcacagccac	actctgcacc	60
	gctagccgct	ccccgacctt	gcctgaacaa	gcccagccct	ggggagcccc	tgtggaagtg	120
30	gagtccttcc	tgggtccacc	cggtagcctg	ctgcagcttc	gctgtcggct	gcgggacgat	180
	gtgcagagca	tcaactggct	gcgggacggg	gtgcagctgg	cggaaagcaa	ccgcaccggc	240
	atcacagggg	aggaggtgga	ggtgcaggac	tccgtgcccc	cagactccgg	cctctatgct	300
	tgcgtaacca	gcagcccttc	gggcagtgcg	accacctact	tctccgtcaa	tgtttcagat	360
	gctctccctc	cctcggagga	tgatgatgat	gatgatgact	cctcttcaga	ggagaaagaa	420
35	acagataaca	ccaaacccaa	ccgtatgccc	gtagctccat	attggacatc	cccagaaaag	480
	atggaaaaga	aattgcatgc	agtgcgggct	gccaagacag	tgaagtcca	atgcccttcc	540
	agtgggaccc	caaacccac	actgcgctgg	ttgaaaaatg	gcaaagaatt	caaacctgac	600
	cacagaattg	gaggtacaa	ggtccgttat	gccacctgga	gcatacata	ggactctgtg	660
	gtgccctctg	acaagggcaa	ctacacctgc	attgtggaga	atgagtacgg	cagcatcaac	720
40	cacacatacc	agctggatgt	cgtggagcgg	tcccctcacc	ggcccatcct	gcaagcaggg	780
	ttgcccgcca	acaaaacagt	ggccctgggt	agcaacgtgg	agttcatgtg	taagggttac	840
	agtgaccggc	agccgcacat	ccagtggcta	aagcacatcg	aggatgaatg	gagcaagatt	900
	ggcccagaca	acctgcctta	tgtccagatc	ttgaagactg	ctggagttaa	taccaccgac	960
	aaagagatgg	aggtgcttca	cttaagaaat	gtctcctttg	aggacgcagg	ggagtatacg	1020
45	tgcttggcgg	gtaactctat	cggactctcc	catcactctg	catggttgac	cgttctggaa	1080
	gccctggaag	agaggccggc	agtgatgacc	tgcgccctgt	acctggagat	catcatctat	1140
	tgcacagggg	ccttcctcat	ctcctgcatg	gtggggctcg	tcacgtctca	caagatgaag	1200
	agtggtaacca	agaagagtga	cttccacagc	cagatggctg	tgcacaagct	ggccaagagc	1260
	atccctctgc	gcagacaggt	aacagtgtct	gctgactcca	gtgcatccat	gaactctggg	1320
50	gttcttcttg	ttcggccatc	acggctctcc	tccagtggga	ctcccatgct	agcaggggtc	1380
	tctgagtatg	agcttcccgga	agaccctcgc	tgggagctgc	ctcgggacag	actggtctta	1440
	ggcaaacccc	tgggagaggg	ctgctttggg	caggtggtgt	tggcagaggg	tatcgggctg	1500
	gacaaggaca	aaccacaacc	tgtgaccaa	gtggctgtga	agatgttgaa	gtcggagcga	1560
	acagagaaag	acttgtcaga	cctgatctca	gaaatggaga	tgatgaagat	gatcgggaag	1620
55	cataagaata	tcataaacct	gctggggggc	tgcacgcagg	atggtccctt	gtatgtcatc	1680
	gtggagtatg	cctccaaggg	caacctgcgg	gagtacctgc	aggcccgagg	gccccagggg	1740
	ctggaatact	gctacaaccc	cagccacaac	ccagaggagc	agctctcctc	caaggacctg	1800
	gtgtccttgc	cctaccaggt	ggcccaggcg	atggagtatc	tggcctccaa	gaagtgcata	1860
	caccgagacc	tggcagccag	gaatgtcctg	gtgacagagg	acaatgtgat	gaagatagca	1920
60	gactttggcc	tgcacgggga	cattcaccac	atcgactact	ataaaaagac	aaccaacggc	1980
	cgactgcctg	tgaagtggat	ggcaccggag	gcattatttg	accggatcta	caccaccag	2040
	agtgatgtgt	ggtctttcgg	ggtgctcctg	tgggagatct	tcactctggg	cggctcccca	2100

<210> 73
<211> 1695
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5

<300>
<302> MT2MMP
<310> D86331

10

<400> 73
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
cgccggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctggtacc actcgatgga ggcggtgcgc 180
agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctggtct tccaggagggt gccctatgag 240
15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttccct 360
ggccccggcc taggggggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
actgacctgc atggaaacaa cctcttctctg gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480
gggctggagc actccagcaa cccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540
20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacgggtacc 600
ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctccccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
cgccctgacc accggccgcc ccggcctccc cagccaccac ccccagggtg gaagccagag 720
cgcccccaaa agccggggccc ccagtcacg ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
ggcccccaaa tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgagg ggagatgttc 840
25 gtgttcaagg gccgctgggt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
atgcccctcg ggcacttctg gcgtgggtctg cccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
caagacggtc gttttgtctt tttcaaagggt gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020
ctggagcccg gctaccacaa gccgtgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
attgacacgg ccatctgggt ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200
gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgct gcggatggag 1320
cccgctacc ccaagtcctat cctgcgggac tcatgggct gccaggagca cgtggagcca 1380
ggcccccgat ggcccgacgt ggccccggcg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
35 ggggcggaca gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggccgggggtc 1500
aacaaggaca ggggcagccg cgtggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgcg tcctgggct caccacgcg 1620
ctggtgcaga tgcagcgcaa ggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680
caggagtggg tctga 1695

40

<210> 74
<211> 1824
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45

<300>
<302> MT3MMP
<310> D85511

50

<400> 74
atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggtt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tbtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtag ggtacacctt caccgactga cccagaaatg 180
55 tcagtgtctg gctctgcaga gaccatgcag tctgccctag ctgccatgca gcagttctat 240
ggcattaaca tgacagggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtag gagacctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt cctacagtg aattagaaaa tggcaaactg 540
gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac cagggaattgg aggagatacc 660

```

5  cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
   tttctttagt cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
   actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacetaat 840
   gatgatttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
   agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggtgaccc aaggaaaaat 960
   gacaggccaa aacctcctcg gctccaacc ggagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
   aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttggtttc 1080
   aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
   attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
10  gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
   cctgggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320
   tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
   agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
   aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca ttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
15  ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
   tatccaagat ccactctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
   gaaggacaca gcccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
   actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgatttg 1740
   gtttacactg tgttcagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
20  cgctctatgc aagagtgggt gtga                                1824

```

```

25  <210> 75
   <211> 1818
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

```

```

30  <300>
   <302> MT4MMP
   <310> AB021225

```

```

35  <400> 75
   atgcccgcgc ggcgagcccg gggacccggc ccgcccgcgc cagggcccgc actctcgccg 60
   ctgcccgtgc tgcgctgccc gctgctgctg ctgctggcgc tggggacccg cgggggctgc 120
   gccgcgcccg aacccgcgcg gcgcgcgcgag gacctcagcc tgggagtggg gtggctaagc 180
   aggttcgggtt acctgccccg ggtgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240
   ctgtctaagg ccatacacagc catgcagcag ttgtgtggcc tggaggccac cggcatcctg 300
   gacgaggcca ccttgcccct gatgaaaacc ccacgctgct ccctgccaga cctccctgtc 360
   ctgacccagg ctgcgaggag acgcccaggct ccagccccc ccaagtggaa caagaggaaac 420
40  ctgtcgtgga ggggtccggac gttcccacgg gactcaccac tggggcacga cacggtgctg 480
   gcaactcatgt actacgccct caaggtcttg agcgacattg cgcacctgaa ctccacgag 540
   gtggcgggca gcaccgccga catccagatc gacttctcca agccgacca taacgacggc 600
   taccctctcg acgcccggcg gcaccgtgcc cacgccttct tcccgggcca ccaccacacc 660
   gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag gcctggacct tccgctcctc ggatgcccac 720
45  gggatggacc tgtttgcagt ggtgtccac gagtttggcc acgccattgg gttaagccat 780
   gtggccgctg cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgacccgctg 840
   cgctacgggc tcccctacga ggacaagggt cgcgtctggc agctgtacgg tgtgcgggag 900
   tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctccccctg tgccggagcc cccagacaac 960
   cgggtccagcg ccccgccag gaaggacgtg cccacagat gcagactca ctttgacgcg 1020
50  gtggcccaga tccgggggtg agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggtgacg 1080
   cgggaccggc acctggtgtc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140
   ccgctgcacc tggacagcgt ggacgcctgt tacgagcgca ccagcgacca caagatcgct 1200
   ttctttaaag gagacaggta ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggataccc 1260
   cgcccgtctc cgcacttcag cctcccgcct ggccgcatcg acgtgcctt ctctggggcc 1320
55  cacaatgaca ggacttattt cttaaggac cagctgtact ggcgtacga tgaccacacg 1380
   aggcacatgg accccggcta ccccgcccag agccccctgt ggaggggtgt cccagcacg 1440
   ctggacgacg ccatagcctg gtccgacggt gcctcctact tcttccgtgg ccaggagtac 1500
   tggaaagtgc tggatggcga gctggagggt gcacccgggt acccacagtc caccggccc 1560
   gactggctgg tgtgtggaga ctacaggcc catggatctg tggctgcggg cgtggacgcg 1620
60  gcagaggggg cccgcgcccc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacgggttac 1680
   gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctccccggg gggccccagg cccactgggt 1740
   gctgccacca tgctgctgct gctgccgcca ctgtcaccag gcgcccctgt gacagcggcc 1800

```

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76
<211> 1938
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> MT5MMP
<310> AB021227

<400> 76
atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgg ccggggccgc cgccgcgcgc gccgcgcgcg 60
15 ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgg gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
cccgcgctct gctgcctccc gggcgccgcg cgggcggcgg cgccgcgcgc gggggcaggg 180
aaccgggcag cgggtggcgg ggcgggtggc cgggcggcag aggcggaggc gcccttcgcc 240
gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttcctt atgactcacg ggcactctgc 300
ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360
20 ccggtcaccg gtgtgttga tcagacaacg atcgagtga tgaagaaacc ccgatgtggt 420
gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgcctatgc cctgactgga 480
cagaagtga ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
gagctagaca cgcggaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgaccca 600
ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagtg accggaagga ggcagacatc 660
25 atgatctttt ttgcttctgg ttccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
ttcctggccc atgectactt ccctggccca gggattggag gagacaccca ctttgactcc 780
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctggtggct 840
gtgcatgagc tgggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgacccag cgccatcatg 900
gcgccccttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960
30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020
acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
ccccctcggc cgccccctcg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcg 1200
tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcacgcac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacggtgga gcctgggtac 1380
ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgccccgtg aaggcattga cacagctctg 1440
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaaggc agcggtagtg gcgctacagc 1500
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaaggcatc 1560
40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620
ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgc 1680
aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
cggctgcccc aggcagcgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
aacgccgtgg ccgtggtcat ccctgcacg ctgtccctct gcacctctgt gctggtctac 1860
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77
<211> 1689
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> MT6MMP
<310> AJ27137

<400> 77
atgaggctgc ggctccggct tctggcgtg ctgcttctgc tgctggcacc gcccgcgccg 60
60 gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatggt 120
tacctgccgc caccacccc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
gccatcaaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgcccggaga ccggccgcat ggaccaggg 240

```

5  acagtggcca ccatgcgtaa gccccgctgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
   ctgggtcaggc ggcgtcgccg gtacgctctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaaccctg 360
   acatggagggg tacgttcctt cccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420
   ctcatgagct atgccctgat ggccctggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgaggtg 480
   gattcccccc agggccagga gcccgacatc ctcatcgact ttgcccgcg cttccaccag 540
   gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600
   caccccatct ccggggacac tcactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660
   gacggcgagg ggacgcacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttgggca cgccctgggc 720
   ctggggccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780
10  gaccctgaca agtaccgcct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840
   aaggcgcccc aaaccccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900
   cccccggcct cgccacacac cagcccatcc tcccccatcc ctgatcgatg tgagggcaat 960
   tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttcttg 1020
   cgccctocagc cctccggaca gctggtgtcc ccgcgacccg cacggctgca ccgcttctgg 1080
15  gaggggctgc ccgcccaggc gaggtggtg caggccgcct atgctcgga ccgagacggc 1140
   cgaatcctcc tctttagcgg gccccagttc tgggtgttcc aggaccggca gctggagggc 1200
   ggggcgcggc cgctcacgga gctggggctg cccccgggag aggaggtgga cgccgtgttc 1260
   tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtccgcggcc ggagtagctg gcgctacgac 1320
   gaggcggcgg cgcccccgg ccccgctac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380
20  cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcagggt acacctactt cttcaagggc 1440
   gcccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc cccccagccc 1500
   atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc ccccaggccc 1560
   cccaaagcga ccccgctgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggcgcca 1620
   ggacgttggc ctgctcccat ccgctgtctc ctcttgcccc tgctggtggg ggtgttagcc 1680
25  tcccgtgga

```

```

30  <210> 78
     <211> 1749
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens

```

```

35  <300>
     <302> MTMP
     <310> X90925

```

```

40  <400> 78
   atgtctccc ccccaagacc ctcccgttgt ctccctgctcc ccttgotcac gctcggcacc 60
   gcgctcgcc cctcgggtcc ggcccaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
   caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180
   ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
   gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
   gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
   cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcca gtatgccaca 420
45  tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
   gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgcacat catgatcttc 540
   tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg cttcctggcc 600
   catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
   tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctgggtggc tgtgcacgag 720
50  ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccctt cggccatcat ggcacccctt 780
   taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
   caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc ccctcaacc caggactacc 900
   tcccggcctt ctgttcctga taaaccccaa aacccacct atgggcccac catctgtgac 960
   gggaaacttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
55  ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080
   tggcgggggc tgcttgctgc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgct 1140
   ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
   aagcacatta aggagctggg ccgagggtgc cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
   tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
60  gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
   gagtctccca gaggttcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
   aacaaatact ggaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagcca 1500

```

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggcggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggg gaggcgggct 1620
 gccgtgggtg tggccgtgct gctgctgctc ctgggtgctgg cgggtgggct tgcagtcttc 1680
 5 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcgctc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggcgcg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 20 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcactc tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca ggttatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctgcgatgaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga aa 360
 acagggttgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
 25 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcatcttct acccaagcca 600
 ttggaagttg ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccc aggatggcgcg cagcggcgcc 60
 ttcccgcgcc gccacttcaa ggaccccaag cggtgtgact gcaaaaacgg gggctttctc 120
 45 ctgcgcaccc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggcct ctaaagtgtg tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata ctaccgggc aaggaaatac 360
 accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81

atgttggggg cccgcctcag gctctggggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtccctcagag cctatcccaa tgccctccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
 gtggatggcg caccocatca gaccatctac agtgcctga tgatcagatc agaggatgct 240
 5 ggctttgttg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300
 aacatttttg gatcacacta ttctgacctg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatactt tctgggtcag tctgggcccgg 420
 gcgaagagag ccttcctgcc aggcattgaac ccacccccgt actcccagtt cctgtcccgg 480
 aggaacgaga tccccctaatt tcacttcaac acccccatac cacggcggca caccgggagc 540
 10 gccgaggacg actcggagcg ggacccccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
 ccggccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
 agtgacccat taggggtggt cagggggcgg cgagtgaaca cgcacgctgg gggaaacgggc 720
 ccggaaggct gccgcccctt cgccaagtgc atctag 756

15 <210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

25 <400> 82
 atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc ggttgccggc cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
 ggggcgcccc ggccgcgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
 30 agcgcccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtattttgga gataacggca 240
 gtggagggtg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
 aagagggggac gactctatgc ttccggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggctgt accggacggt gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggt acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgc cgcacacaga agtcctccct gtctctgccc 540
 35 cgcgtgctgg accacagga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 ccccttggtt agggggtcca gcccgcagcg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttccgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

50 <400> 83
 atgagcttgt ccttcctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgcctgggct 60
 cacggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccggac ccgctgccac tgataggaac 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc ttctgcctcc 180
 tctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
 tggagcccc cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
 55 ctgcagatct acccggtatg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gtttaagtgtt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gttaggaatac gaggagtttt cagcaacaaa 420
 tttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagtccac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaa cagggcgggg gtggtatggt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
 60 ggggtgcagcc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaagat tcccccttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
<211> 649
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> FGF8
<310> NM006119

15 <400> 84
atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
caagcccagg taactgttca gtcctcacct aattttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
ctggtgacgg atcagctcag ccgcccctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
agcgggaagc acgtgcaggt cctggccaac aagcgcacat acgccatggc agaggacggc 240
gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcgca 300
ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtac atggccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480
aagggctcca agacgcggca gcaccagcgt gagggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540
ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttgagattcc tcaactaccc gcccttcacg 600
25 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

30 <210> 85
<211> 2466
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35 <300>
<302> FGFR2
<310> NM000141

40 <400> 85
atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtgggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180
cgctgcctgt tgaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggt gcacttgggg 240
cccaacaata ggacagtgc tattggggag tacttgcaaa taaagggcgc cacgcctaga 300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420
gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac cactactggac caacacagaa 480
45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540
gcccggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtagca aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaatagaata cgggtccatc 720
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgcttc accggcccat cctccaagcc 780
50 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt 840
tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960
gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
acgtgcttgg cgggtaatto tattgggata tctttcact ctgcatgggt gacagttctg 1080
55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atggtggtaa cagtcatcct gtgccgaatg 1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacacaa 1260
cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctctc catgaactcc 1320
aaccccccgc tggtaggatg aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac cccatgctg 1380
60 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
ctgacactgg gcaagccctt gggagaagggt tgccttgggc aagtgggtcat ggccggaagca 1500
gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgcca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 5 aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cacttttaggg 2100
 10 ggctcgccct acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctccagag accaactgtt aagcagttgg tagaagactt ggatcgaaat 2280
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagttacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt ttttctcca 2400
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttctt cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
 acatga 2466

<210> 86
 20 <211> 2421
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> FGFR3
 <310> NM000142

<400> 86
 30 atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc 60
 tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
 ccagagcccg gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
 tgtccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240
 ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
 cacgaggact ccggggccta cagctgcggg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
 35 ttcagtgtgc ggggtacaga cgctccatcc tccggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
 gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc ccttactgga cacggccga gccgatggac 480
 aagaagctgc tggcctgccc ggccgccaac accgtccgtt tccgtgccc agccgtggc 540
 aacccactc cctccatctc ctggtgaag aacggcaggg agtcccgcgg cgagcaccg 600
 attggaggca tcaagctgcg gcacacagag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgcc 660
 40 tccgaccgcg gcaactaac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
 tacacgttgg acgtgtgga gcgtccccg caccggccca tccgtcaggc ggggtgccc 780
 gccaacaga cggcgtgtgt gggcagcgac gtggagtcc actgcaagg gtacagtac 840
 gcacagcccc acatccagt gctcaagcac gtggagtgga acggcagcaa ggtgggccc 900
 gacggcacac cctacgttac cgtgtcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag 960
 45 ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtgtgct gccagccgag 1080
 gaggagctgg tggaggtcga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140
 gtgggttct tctgttcat cctggtggtg gcggtgtga cgctctgcg cctgcgcagc 1200
 cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgctt ccgctcaag 1260
 50 cgacaggtgt cctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcac 1320
 gcaaggctgt cctcagggga gggcccccac ctggccaatg tctccgagct cgagctgct 1380
 gccgacccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440
 ggctgcttcg gccagtggt catggcggag gccatcgga ttgacaagga ccgggcggcc 1500
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgat ccactgacaa ggacctgtcg 1560
 55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcgga aacacaaaa catcatcaac 1620
 ctgctgggcg cctgcacgca gggcgggccc ctgtacgtgc tgggtgagta cgcggccaag 1680
 ggtaacctgc gggagtctct gggggcgccg cggcccccg gcctggacta ctcttcgac 1740
 acctgcaagc gcggcagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtctctg tgcctaccag 1800
 gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtgc tccacaggga cctggctgcc 1860
 60 cgcaatgtgc tgggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggccgg 1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
 atggcgctcg aggcctgtt tgaccagatc tacactcacc agagtgcagt ctggtccttt 2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccg g catccctgtg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccg caactgcaca 2160
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg cggcatgccc cgcctccca gagggccacc 2220
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
 ctggacctgt cgggcgccttt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac ccccgactcc 2340
 agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cacgacctgc tgcccccggc cccaccagc 2400
 agtgggggct cgcggacgtg a 2421

10 <210> 87
 <211> 2102
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> HGF
 <310> B08541

20 <400> 87
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
 ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaac caaaaaagtg aatactgcag 120
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggttcccctt caatagcatg tcaagtggag 240
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgctt tcgagctatc 420
 ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgcttg 660
 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcccgat ggccagccga 720
 ggccatgggtg ctatactctt gaccctcaca ccgctgggga gtactgtgca attaaacat 780
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttccttggga acaactgaa tgcattcaag 840
 gtcaaggaga aggtacagg ggcaactgtc ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
 35 gttgggattc tcagtatcct cacgagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacca 1020
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa atttatggg caacttatcc caaacaagat 1140
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
 40 gggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
 atggaccttg gtgtacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaatttaga ccatcccgtg atatcttgtg 1380
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
 tgggttagtt gagatacaga aataaacata tctcgaggag atcattgata aaggagagtt 1500
 45 gggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
 cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctgggttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
 ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
 ggaaggtagc tctgaatgag tctgaaatag gtgtggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
 catgtgaggg ggattatggg gggccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980
 ttggtgtcat tgttcctggg cgtggatgtg ccattccaaa tctcctggt attttgtcc 2040
 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatatt aacatataag gtaccacagt 2100
 55 ca 2102

60 <210> 88
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ID3
<310> XM001539

5 <400> 88
atgaaggcgc tgagcccggg gcgcggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
agtctggcca tcgcccgggg ccgagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
ctggacgaca tgaaccactg ctactccgcg ctgcgggaac tggtagcccg agtcccagaga 180
ggcactcagc ttagccagggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccacct tcccatccag 300
acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
15 <211> 743
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
20 <302> IGF2
<310> NM000612

<400> 89
25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttcgccctcg 60
tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
ctccagttcg tctgtgggga ccgcggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagaggagc tgtcgacccc tccgaccgtg 300
cttcgggaca acttccccag ataccctgtg ggcaagttct tccaatatga cacttggaag 360
30 cagtcacccc agcgcctgcg caggggcctg cctgcccctc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
gtgctcgcca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480
ctaccacccc aagaccccgc ccacgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540
tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagccc gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
acggacgttt ccacaggtt ccacccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
35 tctcctgacc cagtcctcgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90
40 <211> 7476
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> IGF2R
<310> NM000876

<400> 90
50 atggggggccg ccgcccggcc gagccccac ctggggcccg cggccgccc cggcccgcag 60
cgctctctgc tctgtctgca gctgtgctg ctgctgctg ccccggggtc cagcgaggcc 120
caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccaatca 240
agtgcgtgtt gtatgcacga ctgaaagaca cgcaacttatc attcagtggtg tgactctgtt 300
ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360
55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttctgtg gtgggaaaac cctgggaact 420
cctgaatttg taactgcaac agaattgtgtg cactactttg agtgaggagc cactgcagcc 480
tgcaagaaag acataattta agcaataaag gaggtgcat gctatgtgtt tgatgaagag 540
ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgatc aagcttagtg gtgacctt ggtggatgac 600
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtccccc ggactgccg cctgcctggt aagaggacac 720
caggcgtttg atgttgccca gccccgggac ggactgaagc tgggtgcgcaa ggacaggctt 780
gtcctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtgagatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgcccagag	cggaggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatttg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaaag	tgaanaagag	cgatacctct	caagtcaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagacctctc	gatattcgga	tggagacctc	accttgatat	attttggagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggg	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgttggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccaggg	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttatttctc	ctcccatgaa	agagaaggaa	1680
15	aacattcaac	tctcttatto	agatggtgat	gattgtgggtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccaggtgat	ctggaaagtg	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgacacag	ctgcgccttg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacggtcttt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tgggtcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggt	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaa	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcatat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgtctat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggt	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	cgggaggagc	ccctggaatg	cgtagtgacc	gacctctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaatctga	aggtggcctt	ggaggaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagtg	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggtttgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtggttgag	2580
30	gacagcgga	gcctccttct	ggaatacgtg	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgtatgg	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctcaa	ctgggagtg	gtggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaatct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgctcttggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaaag	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcacactc	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgtecgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcagggccc	ctcaaatctc	tgcatcaaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaccg	cgttggcctg	tgttccttct	3240
	ccagtggact	gccaagtac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcaagg	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attctctggat	gccagggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aactctgggtg	tggtgcagat	gagtcoccaa	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tgggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaacctg	tcccgttgtc	3660
	agagtggaa	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagccctggg	gcctcaacga	caccatcggt	agcgctggcg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttcctc	agacgtctgc	cccacaagtg	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcagtgcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaa	tggcaggtct	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttgtaaaaa	atgaacttca	cggggggggg	cacttgccat	3960
	aaggtttatc	agcgctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtatttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgccacacct	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgtccc	tgtcaaggta	cagtgaacac	tgggaagcca	tacttgggac	gggggacccg	4200
	gagcactacc	tcacatcatg	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctccagaag	cagccgctg	tctgctgggt	ggctccaagc	cctgaaacct	cggcagggtg	4320
	agggacggac	ctcagtgag	agatggcata	attgtctcta	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatggt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

ccaagcacag gacacctggt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacagcg agaagggggt gggttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcggtg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
 5 aaatocggcc tgagctataa gagtgtgac agtttcgtgt gcaggcctga ggccggggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctctctg 4920
 cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
 gttgacttgt ctccccttat tcatcgcaat ggtggttatg aggccttatga tgagagttag 5040
 gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata ttgttcagcc actaaatccc 5100
 10 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttcctat tgatgggtccc 5160
 cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcatcgctg ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gttaaggacc 5340
 agcgagtgcg acttttgtgt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
 15 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctccctctaca gcttcaact gtccagcctt 5460
 tccacgagca cctttaagggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
 tttgcagtcg ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggg 5580
 accaaggggg catccttttg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggtcg ttttaagtta cgtgaatggg gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
 20 gtccctctgt tcttccctct catattcaat gggaagagct acgaggagtg catcatagag 5760
 agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttagg 5940
 tggaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
 25 aaaacctacg acctgcggct gctctcctct ctaccgggt cctgggtccc ggtccacaac 6060
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aaggggccct gggctgctct 6120
 gaaagggcca gcatttgca aaggaccaca actggtgacg tccaggctct gggactcgtt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtltgtg tcacgtactc caaagggtat 6240
 ccgtgtggtg gaaataagac cgcactctcc gtgatagaat tgacctgtac aaagacgtg 6300
 30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360
 tcccgggctg cctgcgccgt gaagcctcag gagggtgcaga tgggtgaatgg gaccatcacc 6420
 aaccctataa atggcaagag cttcagcctc ggagatatat attttaagct gttcagagcc 6480
 tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttccctccatc 6540
 35 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccacatat gccagggtgaa gcccaacgat 6600
 cagcacttca gtcggaaggt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttctctt aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttccacca tcttcttcca ctgtgacctt ctgggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
 cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
 40 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggt gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgtct agcctgtctg tgggtggcgt cacctgtctg 6960
 ctgctggccc tggttgctcta caagaaggag agggaggaaa cagtataag taagctgacc 7020
 acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc tacaataact caaagggtgaa taaggaagaa 7080
 gagacagatg agaagtgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tctccacgg 7140
 45 caggggaaag aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agcctcagc 7200
 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgaccatccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagttagaaa cgcacagagc 7320
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaagggcagg 7380
 aaagggaaag ccagctctgc acagcagaag acagtgaagt ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg agggtecccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtggg	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgcagctacc	gcttcccca	gtcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggatcatcg	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggatcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgate	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	ccccaagga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccacat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggcgt	gcaccgagaa	caatgagtg	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cgtgtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcacca	cacctacagg	tttgagggtc	ggcgtgtgt	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcca	acatcctcag	cgccgagagc	agcagctccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcagtgca	tgcaggagt	ccccctgggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcattccctt	gtgaagggtc	ttgccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttactttctg	tcagatgtct	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgagggtg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggg	ctccttgttc	1200
20	ttcctaaaaa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgacgcaa	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaagcgag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaattttac	1380
	cgcattggagg	agtgacggg	gactaaagg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaagtg	gagctcctgc	atttcacctc	caccaccagc	1500
25	tcgaagaatc	gcatcatcat	aacctggcac	cggatccggc	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atggtggacg	tggacctccc	gcccacaag	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tcgacctcac	catggtggag	aacgaccata	tccgtggggc	caagatgag	1800
30	atcttgtaca	ttcgacccaa	tgcttcagtt	ccttccattc	ccttggaagt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaacctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgct	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatcccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggaggctc	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtgggt	gggagaaagg	gccttgctgc	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gcccagaagg	aggaggctga	ataccgcaaa	2160
	gtctttgaga	atttcttgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tccagccgaa	gcaggaaac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccca	cccgaagag	ctggagacag	agtacctttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	atacaggag	aactgtcatt	tctaaccttc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagg	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgacctgg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacgg	tcacaagtgt	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggagg	gccaaagctaa	accggctaaa	cccggggaac	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggctgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgtctctg	2820
	cccgctcgctg	tcctgttgat	cgtgggagg	ttggtgatta	tgtctgacgt	cttccataga	2880
	aagagaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	cccggagtac	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgctcctgat	gagtgaggag	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggtcgttt	gggatgggtc	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaa	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgctgtgag	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgctggg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactggt	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagtc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaat	3420
	tgcattggtg	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatatc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggagcg	aaagggtctg	tgcccgctgc	ctggatgtct	3540
	cctgagtc	tcaaggatgg	agtcctcacc	acttactcgg	acgtctgggt	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgtc	caacgagcaa	3660
	gtccttcgct	tcgtcatgga	gggcggcctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcac	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttcctg	3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctcctttctac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccgagccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgctc ccctggaccc ctcggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
 5 tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggtcctccg cgccagcttc 4020
 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
 10 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 15 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92
 20 atgaatcgct gctgggcgct cttcctgtct ctctgtctgt acctgogtct ggtcagcgcc 60
 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120
 tttgatgata tccaacgcct gctgcacgga gaccccgag aggaagatgg ggccgagttg 180
 gacctgaaca tgaccgctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
 aggagcctgg gttccctgac cattgctgag ccggccatga tcgcccagtg caagacgcgc 300
 25 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgctct atagaccgca ccaacgcaa cttcctgggtg 360
 tggccgccct gtgtggagggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccccca cccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
 gagacagtgg cagctgcacg gectgtgacc cgaagcccgg ggggttccca ggagcagcga 600
 gcaaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gactccgccc gccccccaag 660
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcg gacaagacgg cactgaagga gacccttgga 720
 gcctag 726

<210> 93
 35 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 40 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93
 45 atggaggcgg cggctcgctgc tccgcgtccc cggctgctcc tctctgtgct ggcggcggcg 60
 gcggcgggcg cggcgcgctg gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
 tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
 gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
 50 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
 cttggtcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
 ctcatgttga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 atttatgata tgacaacgctc aggttctggc tcaggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
 attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660
 55 agaggaaagt ggcgggggaga agaagttgct gtttaagatat tctctctag agaagaacgt 720
 tcgtgggtcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaatgt tacgtcatga aaacatcctg 780
 ggattttatg cagcagacaa taaagacaat ggtacttgga ctacagctctg gttggtgtca 840
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaaaac gatacacagt tactgtggaa 900
 60 ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctt ccatcttca catggagatt 960
 gttggtaccc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaatcaaaa gaatatcttg 1020
 gtaagaaga atggaacttg ctgtattgca gactaggac tggcagtaag acatgattca 1080
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

cctgaagttc tgcgatgattc cataaatatg aaacattttg aatccttcaa acgtgctgac 1200
 atctatgcaa tgggcttagt attctgggaa attgctcgac gatgttccat tgggtggaatt 1260
 catgaagatt accaactgcc ttattatgat cttgtacctt ctgacctatc agttgaagaa 1320
 atgagaaaag ttgtttgtga acagaagtta aggccaaata tcccaaacag atggcagagc 1380
 5 tgtgaagcct tgagagtaat ggctaaaatt atgagagaat gttggtatgc caatggagca 1440
 gctaggctta cagcattgcg gattaagaaa acattatcgc aactcagtca acaggaaggc 1500
 atcaaaatgt aa 1512

10 <210> 94
 <211> 4044
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> Flk1
 <310> AF035121

<400> 94

20 atgcagagca aggtgctgct ggccgctcgcc ctgtggctct gcgtggagac cccggcccgcc 60
 tctgtgggtt tgcctagtgt ttctcttgat ctgccaggc tcagcataca aaaagacata 120
 cttacaatta aggctaatac aactcttcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac 180
 tggcctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaagggt tggaggtgac tgagtgcagc 240
 gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc 300
 25 tacaagtgtc tctaccggga aactgacttg gcctcggta tttatgtcta tgttcaagat 360
 tacagatctc catttattgc ttctgttagt gaccaacatg gagtctgtga cattactgag 420
 aacaaaaaca aaactgtggt gattccatgt ctcggtcca tttcaaatct caactgtgca 480
 ctttgtgcaa gataccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttcctgggac 540
 agcaagaagg gctttactat tcccagctac atgatcagct atgctggcat ggtcttctgt 600
 30 gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tctattatgt acatagtgtt cgttgtaggg 660
 tataggattt atgatgtggt tctgagtccg tctcatggaa ttgaaactatc tgttggagaa 720
 aagcttgtct taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga cttcaactgg 780
 gaataccctt cttcgaagca tcagcataag aaacttgtaa accgagacct aaaaaccag 840
 tctgggagtg agatgaagaa atttttgagc accttaacta tagatggtgt aaccggaggt 900
 35 gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagcaca 960
 tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttggaa gtggcatgga atctctggtg 1020
 gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaate cctgcgaagt accttggtta cccaccccca 1080
 gaaataaaat ggtataaaaa tggaaatccc cttgagtcga atcacacaat taaagcgggg 1140
 catgtactga cgattatgga agtgagtga agagacacag gaaattacac tgtcatcctt 1200
 40 accaatcca tttcaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccca 1260
 cccagattg gtgagaaatc tctaattctc cctgtggatt cctaccagta cggcaccact 1320
 caaacgtga catgtacggt ctatgccatt ctcccccg atcacatcca ctggtattgg 1380
 cagttggagg aagagtgcgc caacgagccc agccaagctg tctcagtgc aaaccatac 1440
 ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccaggag gaaataaaat tgaagttaat 1500
 45 aaaaatcaat ttgctctaat tgaaggaaaa aacaaaactg taagtacctt tgttatccaa 1560
 ggggcaaatg tgtcagcttt gtacaaatgt gaagcgtca acaaagtcgg gagaggagag 1620
 aggggtgatct ccttccacgt gaccagggt cctgaaatta ctttgcaacc tgacatgcag 1680
 cccactgagc aggaagcgt gtctttgtgg tgcactgcag acagatctac gtttgagaac 1740
 ctacatggt acaagcttgg cccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgccaca 1800
 50 cctgtttgca agaacttggg tactctttgg aaattgaatg ccaccatgtt ctctaatagc 1860
 acaaatgaca ttttgatcat ggagcttaag aatgcatcct tgcaggacca aggagactat 1920
 gtctgccttg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtggtcag gcagctcaca 1980
 gtctctgagc gtgtggcacc cagcatcaca gaaacactgg agaactcagac gacaagtatt 2040
 ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgtgg 2100
 55 tttaaagata atgagaccct tgtagaagac tcaggcattg tattgaaggga tgggaaccgg 2160
 aacctcacta tccgcagagt gaggaaggag gacgaaggcc tctacacctg ccaggcatgc 2220
 agtgttcttg gctgtgcaaa agtggaggca ttttccataa tagaagggtg ccaggaaaag 2280
 acgaacttgg aatcattat tctagtggc acggcgtgta ttgccatgtt cttctggtca 2340
 cttcttgtca tcatctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaact gaagacaggc 2400
 60 tacttgtcca tgcctatgga tccagatgaa ctcccattgg atgaacattg tgaacgactg 2460
 ccttatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520
 ggccgtggtg cctttggcca agtgattgaa gcagatgcct ttggaattga caagacagca 2580

```

5  acttgcagga cagtagcagt caaaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
   gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggtc accatctcaa tgtgggtcaac 2700
   cttctagggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
   tttggaaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
   aaaggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
   cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
   aagtcctctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttcctg 3000
   accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
   tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttatac ggagaagaac 3120
10 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
   agaaaaggag atgctcgctt ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
   gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtgttt tgctgtggga aatattttcc 3300
   ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
   gaagggaacta gaatgagggc ccttgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
   ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
   tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
   tgtatggagg aggaggaagt atgtgacctt aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
   agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
20 gatatcccg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
   ggtatgggtt ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
   tcttttgggt gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggcctcaaac 3900
   cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
   agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacccg tagcacagcc 4020
25 cagattctcc agcctgactc gggg                                4044

```

```

<210> 95
<211> 4017
30 <212> DNA
   <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> Flt1
35 <310> AF063657

```

```

<400> 95
   atggtcagct actgggacac cggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
   acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagtttaaa aggcacccag 120
40 caccatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
   tgggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
   tgtggaagaa atggcaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
   cagactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctc cttcaaagaa gaaggaaaca 360
   gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
45 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
   acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540
   ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa 600
   gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
   ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
50 aaattactta gaggccatac tcttgtcttc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
   agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaata agagagcttc cgttaaggcga 840
   cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
   atgcagaaca aagacaagg actttatac tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
   tctgttaaca cctcagtga tatatatgat aaagcattca tcactgtgaa acatcgaaaa 1020
55 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
   gcatttccct cgccggaagt tgtatggtta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
   gctcgctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
   ggggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
   actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
60 ccggtctctc acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatccct 1380
   caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccct tghtaaccata atcattccga agcaagggtg 1440
   gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

```

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcatggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttgggtg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagttcttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcagggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctggt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagtctag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaatac	ggagctgatc	2280
	actctaacat	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttcttttggg	tgagcagtgt	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggcatttaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgacct	acattggcca	ccatctgaac	gtggtttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgtgggt	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	atTTTTtctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgatgtt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttcagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttctcttga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggg	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcagaactt	gtggaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgcttctctc	gaggacttct	tcaaggaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttta	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaac	ctttgaagaa	cttttacga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gagacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aacccaaggc	ctcgctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggcacgtc	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaaggaa	aatcgcgctg	3960
	tgtctcccg	ccccagacta	caactcggtg	gtcctgtact	ccacccacc	catctag	4017
45	<210>	96					
	<211>	3897					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
50	<300>						
	<302>	Flt4					
	<310>	XM003852					
	<400>	96					
55	atgcagcggg	gcgcgcgct	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctggtgagtg	gctactccat	gacccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgcaggggac	agcaccctcc	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagagt	gagagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcca	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtagatcaa	ggcacgcata	360
	gagggcacca	cggccgccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	acttttagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctggtg	480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgctg	tcgcaaagct	cgggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggaggttg	tgtgggatga	ccggcggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcccttc	caaccccttc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tggtgcccag	gaagtgcgtg	720
5	gagctgcttg	taggggagaa	gctggtcctg	aactgcaccg	tggtggctga	gtttaactca	780
	gggtgtcacct	ttgactggga	ctaccacagg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgccc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	aggctattgt	gcataaaaaa	cccttcatca	gcgtcgagtg	gctcaaagga	1020
10	cccatcctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctgggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	tacccccccg	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaagg	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tggtgctcaa	ggaggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	caccctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgctgctgg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tggagctggt	ggtgaatgtg	1260
	cccccccaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	tccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	cctgcacggc	ctacgggggtg	cccctgcctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggcccttga	cacctgcaa	gatgtttgcc	cagcgtagtc	tccggcggcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgcgg	tgactggagg	gcggtgaccg	cgaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggagggaa	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctgggtgatcc	agaatgccaa	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaaggtg	1620
20	ggccaggatg	acgggctcat	ctacttctat	gtgaccacca	tccccgacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccaaagg	1740
	gacagctaca	agtacgagca	tctgcgctgg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gcgcacggga	accgcttctc	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttcgc	caccctctctg	1860
	gccgcagcc	tggaggaggc	ggcacctggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagttatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgcccagca	cgagggccac	talgtgtgcg	aagtgcgaaga	ccggcgagcg	1980
	catgacaagc	actgccacaa	gaagtacctg	tcggtgcagg	ccctggaagg	ccctcggtctc	2040
	acgcagaact	tgaccgacct	cctgggtgaac	gtgagcgact	cgctggagat	gcagtgtctg	2100
	gtggccggag	cgacgcggcc	cagcatcgtg	tgttacaagg	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tcgacttgcc	ggactccaac	cagaagctga	gcacccagcg	cgtgcgagag	2220
30	gaggatgctg	gacgttatct	gtgcagcgtg	tgcaacgccca	agggtgctg	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatccttctc	2340
	ggtagccggc	tcatcgctgt	cttcttcttg	gtcctcctcc	tcctcatctt	ctgtaacatg	2400
	aggaggccgg	cccacgcaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggacccccgg	2460
	gagtgccctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcggctacg	gcgccttcgg	gaagggtggtg	2580
	gaagcctccg	cttteggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaagagg	gcgccacggc	cagcgagcag	cgcgcgctga	tgctcgagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	caacgtggtc	aacctcctcg	ggcggtgcac	caagccgcag	2760
	ggccccctca	tggtgatcgt	ggagtctctg	aagtaaggca	acctctccaa	cttctgcgcg	2820
40	gccaaagcgg	acgccttcag	cccctgctcg	gagaagctct	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgccatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacagggtc	2940
	ctcttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgaggg	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gctgaggacc	tgtggtgag	cccgtgacc	atggaagatc	ttgtctgcta	cagcttccag	3060
	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaaagtgc	tcacacagaga	cctggctgct	3120
45	cggaacattc	tgctgtcgga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgactttgg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aagaccccca	ctacgtccgc	aagggcagtg	cccggctgcc	cctgaagtgg	3240
	atggccccctg	aaagcatctt	cgacaagggtg	tacaccacgc	agagtgcagt	gtggctcctt	3300
	gggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtaccctgg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaagga	tgagggcccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcca	tacgcgcgat	catgctgaac	tgctggctcg	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctggtgga	gatcctgggg	gacctgctcc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	ccgcgcgagc	tctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	caggtgtcca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgaggacag	cccgcgaagc	3660
	ctgcagcgcc	cgccaggtat	tacaactggg	tgtcctttcc	tgctccttcc	cgggtgcctg	3720
55	gccagagggg	ctgagacccg	tggttctctc	aggatgaaga	catttgagga	attcccccag	3780
	accccaacga	cctacaaagg	ctctgtggac	aaccagacag	acagtgggat	ggtgctggcc	3840
	tccgaggaggt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	caggtag	3897
60	<210>	97					
	<211>	4071					
	<212>	DNA					

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgctgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgccatagtg	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttgagc	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtgccagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catcttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gataccaga	aaagagattt	gttctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagtgtg	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
20	aagcttgtct	taaatgttac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atctttgagc	acctaacta	tagatggtgt	aaccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggtt	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tgggaatccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatctct	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	ctccccgc	atcacatcca	ctggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccaggagg	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgtctaat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtacctt	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcggta	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatcgag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagAAC	1740
	ctcacatggg	acaagccttg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccag	aaaagacatt	gcgtggtcag	gcagctgaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	ttttcataa	tagaagggtc	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtg	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcatcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cccttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtagcagt	caaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattggtc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgatttgtga	attctgcaaa	2760
55	tttgaaacc	gttccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtcctcca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
	accttgagagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaata	tcctcttata	ggagaagaac	3120
60	gtggttaaaa	tctgtgactt	tggtctggcc	gggatatttt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgctt	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttggtgttt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

```

      ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
      gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aatgtacca gaccatgctg 3420
      gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagtgggt ggaacatttg 3480
      ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttccgata 3540
5    tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
      tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
      agtcagtatc tgcaaacagc taagcgaaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
      gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
      ggtaggggtt ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
10   tcttttgggtg gaatgggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
      cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
      agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacccg tagcacagcc 4020
      cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

```

```

15   <210> 98
      <211> 1410
      <212> DNA
      <213> Homo sapiens

```

```

20   <300>
      <302> MMP1
      <310> M13509

```

```

25   <400> 98
      atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgtc tcacagcttc 60
      ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
      tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
      gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaaatc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
30   gctgaaaccc tgaagggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
      gtcctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtacag gattgaaaat 360
      tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
      tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggccaagc agacatcatg 480
      atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
35   cttgctcatg cttttcaacc aggccagggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
      gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660
      ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
      accctcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatata 780
      ggacgttccc aaaaacctgt ccagcccacg ggcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
40   aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
      ttctacatgc gcacaaatcc cttctaccog gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
      tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
      cggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcagggac agaattgtgt acacggatac 1080
      cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgtgctgtct 1140
45   ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggagggtat 1200
      gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
      ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gattttttcta tttctttcat 1320
      ggaacaagac aatacaaaat tgaatcctaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
50   aatagctggg tcaactgcag gaaaaattga 1410

```

```

      <210> 99
      <211> 1743
      <212> DNA
55   <213> Homo sapiens

```

```

      <300>
      <302> MMP10
      <310> XM006269

```

```

60   <400> 99
      aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```

agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttga 240
 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
 5 tcctgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaaccacact 360
 tacatacagg atttgtgaatt atacaccaga ttgccaaga gatgtgttg attctgccat 420
 tgagaaagct ctgaaagtct gggaaagagt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600
 10 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgtgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca aactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gctctactg aggaacccct 840
 ggtgccaca aaatctgttc cttcgggac tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
 15 gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaag acagatattt 960
 ttggcgaaga tccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 aggcattccat accctgggtt ttcttccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 20 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcgacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagtcc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagtga 1320
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag tttagcccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 ttgtacattgc taggcgagat agggggagaa cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
 25 attattcatc taatgtatta tgagcaaaa tggttaattt ttctgtcatg ttctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgacg atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatattt gggcctgttc 1740
 30 ctt 1743

<210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 35 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873

40 <400> 100

atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gccggggctc tgccgcccga cggcccaccac 120
 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgcccag tagcccggca 180
 45 cctgcccctg ccacgcagga agccccccgg cctgccagea gcctcaggcc tccccgctgt 240
 ggcgtgcccg acccatctga tgggtgaggt gccgcgaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcgggtt cccatggcag 360
 ttggtgcagg agcaggtgcy gcagacgatg gcagaggccc taaaggatg gagcgatgtg 420
 acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggccgtgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
 50 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcacctt ggcccatgcc 540
 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
 atcgggggatg accagggcac agacctgctg caggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag ccctgatgt cgccttcta cacctttcgc 720
 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
 55 tggccactg tcacctccag gacccagccc ctgggcccc aggctgggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgctggagcc agacgcccc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgagcgga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
 gggggccagc tgcagcccg ctaccacaga ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020
 agccctgtgg acgctgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaaggtgct 1080
 60 cagtactggg tgtacgacgg tgaagggcca gtcctgggccc ccgcacccct caccgagctg 1140
 ggccctggtga ggttccccgt ccatgctgcc ttggtctggg gtcccagaaa gaacaagatc 1200
 tacttcttcc gaggcagggg ctactggcgt ttccacccca gcacccggcg tgtagacagt 1260

5 cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgacctt 1380
tgaaagggtga aggcctctgga aggcctcccc cgtctcgtgg gtccctgactt ctttggtgtg 1440
gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

15 <400> 101
atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tccccgaac 60
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttgggtg agagatactt agaaaaattt 120
tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
20 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgtatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
agggaatgc cagggggggcc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc ttccaagta 420
tggagtaatg ttacccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
25 gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgtaggagac 600
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 960
aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaatc ctgacaattc agraccagct 1080
35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgttaattta 1200
atttcttctt tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggg taattagcaa tttaagacca 1320
gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
tggaggatg atgaaaggag acagatgatg gaccttgggt atcccaaaact gattaccaag 1500
aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat cgactcttct actctaaaaa caaatactac 1560
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
45 aactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
50 <213> Homo sapiens

<400> 102
atgcattccag gggctcctggc tgccttctct ttcttgagct ggactcattg tcggggccctg 60
ccccttccca gtggtgggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
55 cgctacctga gatcatacta ccctcctaca aatctcgcgg gaatcctgaa ggagaatgca 180
gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagctct tcttcggctt agaggtgact 240
ggcaaaactg acgataaacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttcctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaatggg ccaaaatgaa tttaacctac 360
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
60 gccttcaaaag tttgggtccga tgttaactct ctgaatttta ccagacttca cgtaggcatt 480
gctgacatca tgatctcttt tggaaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
ccctctggcc tgcctggctca tgccttttct cctggggccaa attatggagg agatgcccatt 600

	tttgcgatg	atgaaacctg	gacaagtagt	tccaaggct	acaacttgtt	tcttgttgc	660
	gcgcgatg	tcggccactc	cttaggtctt	gaccactcca	aggaccctgg	agcactcatg	720
	tttccctat	acacctacac	cggcaaaagc	cactttatgc	ttcctgatga	cgatgtacaa	780
5	gggatccagt	ctctctatgg	tccaggagat	gaagacccca	accctaaaca	tccaaaaacg	840
	ccagacaaat	gtgacccttc	cttatccctt	gatgccatta	ccagtcctcg	aggagaaaac	900
	atgatcttta	aagacagatt	cttctggcgc	ctgcactctc	agcaggttga	tgccggagctg	960
	tttttaacga	aatcatcttg	gccagaactt	cccaaccgta	ttgatgctgc	atatgagcac	1020
	ccttctcatg	acctcatctt	catcttcaga	ggtagaaaat	tttgggctct	taatgggttat	1080
10	gacattctgg	aagggttatcc	caaaaaata	tctgaactgg	gtcttccaaa	agaagttaag	1140
	aagataaagt	cagctgttca	ctttgaggat	acaggcaaga	ctctcctgtt	ctcaggaaac	1200
	caggtctgga	gatatgatga	tactaaccat	attatggata	aagactatcc	gagactaata	1260
	gaagaagact	tcccaggaat	tggtgataaa	gtagatgctg	tctatgagaa	aaatgggttat	1320
	atctattttt	tcaacggacc	catacagttt	gaatacagca	tctggagtaa	ccgtattgtt	1380
15	cgcgtcatgc	cagcaaattc	cattttgtgg	tgtaa			1416
	<210>	103					
	<211>	1749					
	<212>	DNA					
20	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	MMP14					
	<310>	NM004995					
25	<400>	103					
	atgtctcccg	ccccaaagacc	cccccggtgt	ctctgctcc	ccctgctcac	gctcgggcacc	60
	gcgctcgct	ccctcggttc	ggcccaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
	caatatggct	acctgcctcc	cggggaccta	cgtacccaca	cacagcgctc	acccagtc	180
30	ctctcagcgt	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagttaac	agggcaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgagggcg	ccccgatgtg	gtgttccaga	caagtttggg	300
	gctgagatca	aggccaatgt	tccaaggaag	cgctacgcca	tccagggtct	caaattggca	360
	cataatgaaa	tcactttctg	catccagaat	tacaccccca	aggtgggcga	gtatgccaca	420
	tacagggcca	ttcgcaaggc	gttccgcgtg	tgggagagtg	ccacaccact	gcgcttcgcg	480
35	gaggtgcccc	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
	tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgagggcgg	cttcttgccc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tcctggtggc	tgtgcacgag	720
	ctgggcccag	ccctggggct	cgagcattcc	agtgacctct	cggccatcat	ggcacccttt	780
40	taccagtgga	tggaacacga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgcgc	gggcatccag	840
	caactttatg	ggggtgagtc	aggggtcccc	accaagatgc	ccctcaacc	caggactacc	900
	tcccggcctt	ctgttctctga	taaaacccaa	aacccacact	atgggcccac	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgctccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
	ttcttgccgg	tgaggaaata	ccaagtgatg	gatggatacc	caatgcccat	tgccacgttc	1080
45	tggcggggcc	tgccctgcgtc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgtc	1140
	ttcttcaaag	gagacaagca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaacc	tggtaccctc	1200
	aagcacatta	aggagctggg	ccgagggtcg	cctaccgcga	agattgatgc	tgctctcttc	1260
	tgatggccca	atggaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
50	gagtctccca	gagggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
	aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aacggggcta	ccccaaagtca	1500
	gcctcagagg	actggatggg	ctgcccctag	ggaggccggc	cggatgaggg	gactgaggag	1560
	gagacggagg	tgatcatcat	tgaggtggac	gagagggcgc	cgggggcggt	gagcgcggct	1620
	gccgtgggtg	tgcccgtgct	gctgctgctc	ctggtgctgg	cggtgggcct	tgcagtcttc	1680
55	ttcttcagac	gccatgggac	ccccaggcga	ctgctctact	gccagcgctc	cctgctggac	1740
	aaggtctga						1749
	<210>	104					
60	<211>	2010					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					

<300>
<302> MMP15
<310> NM002428

5

<400> 104

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

atgggcagcg acccgagcgc gcccgagcgg cggggctgga cgggcagcct cctcggcgac 60
cgggaggagg cggcgcggcc gcgactgctg ccgctgctcc tgggtgcttct gggctgcctg 120
ggccttggcg tagcgggcga agacgcggag gtccatgccg agaactggct gcggctttat 180
ggctacctgc ctcagcccag ccgccatatg tccaccatgc gttccgcca gatcttggcc 240
tcggcccttg cagagatgca gcgcttttac gggatcccag tcaccggtgt gctcgacgaa 300
gagaccaagg agtggatgaa gcggccccgc tgtggggtgc cagaccagt cgggggtacga 360
gtgaaagcca acctgcggcg gcgtcggaag cgctacgccc tcaccgggag gaagtggaa 420
aaccaccatc tgacctttag catccagaac tacacggaga agttgggctg gtaccactcg 480
atggaggcgg tgcgcagggc cttccgcgtg tgggagcagg ccacgcccct ggtcttccag 540
gaggtgccc atgaggacat ccggctgagg cgacagaagg aggccgacat catggtactc 600
tttgctctg gcttccacgg cgacagctcg ccgcttgatg gcaccggtgg ctttctggcc 660
cacgctatt tccctggccc cggcctaggg ggggacaccc attttgacgc agatgagccc 720
tggaacctt ccagcactga cctgcatgga aacaacctct tcctgggtggc agtgcatgag 780
ctgggcccag cgctggggct ggagcactcc agcaaccca atgccatcat ggcgcggttc 840
taccagtggg aggagcttga caacttcaag ctgcccaggg acgatctccg tggcatccag 900
cagctctacg gtaccccaga cggctagcca cagcctaccc agcctctccc cactgtgacg 960
ccacggcggc caggccggcc tgaccaccgg ccgcccggc cccccagcc accaccccca 1020
ggtgggaagc cagagcggcc cccaaagccg gggcccccag tccagcccag agccacagag 1080
cggcccagcc agtatggccc caacatctgc gacggggact ttgacacagt ggccatgctt 1140
cgcggggaga tgttcgtgtt caaggccgc tggttctggc gagtccggca caaccgcgtc 1200
ctggacaact atcccatgcc catcgggcac ttctggcggt gtctgcccgg tgacatcagt 1260
gctgcctacg agcgccaaga cggctgtttt gtctttttca aaggtgacgg ctactggctc 1320
tttcgagaag cgaacctgga gcccggtac ccacagccgc tgaccagcta tggcctgggc 1380
atccctatg accgcattga cacggccatc tgggtgggag ccacaggcca cacttcttc 1440
ttccaagagg acaggtactg gcgcttcaac gaggagacac agcgtggaga ccctgggtac 1500
cccaagccca tcagtgtctg gcaggggatc cctgcctccc ctaaaggggc cttctgagc 1560
aatgacgcag cctacaccta cttctacaag ggcaccaaact actggaatt cgacaatgag 1620
cgcctgcgga tggagcccgg ctaccccaag tccatcctgc gggacttcat gggctgccag 1680
gagcacgtgg agccaggccc ccgatggccc gacgtggccc ggcgcgccct caacccccac 1740
gggggtgcag agcccggggc ggacagcgca gaggcgagc tgggggatgg ggatggggac 1800
tttggggccg gggtaacaa ggacgggggc agccgcgtgg tgggtgcagt ggaggaggtg 1860
gcacgggacgg tgaacgtggg gatgggtgct gtgccactgc tgctgctgct ctgctcctg 1920
ggcctcacct acgcgtggg gcagatgcag cgcaagggtg cgccacgtgt cctgctttac 1980
tgcaagcgct cgctgcagga gtgggtctga 2010

<210> 105
<211> 1824
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP16
<310> NM005941

<400> 105

atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
ttttcttgc aaaccttgc ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
ttcaatgtgg aggtttgggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaatg 180
tcagtgtgc gctctgcaga gaccatgcag tctgcccctag ctgcatgca gcagtctat 240
ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga actggatgaa gaagccccga 300
tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgctg aaagcgtat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
gatgtggata taaccattat ttttgcactc ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600

```

5  ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
   cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
   tttcttgtag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
   actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
   gatgatattac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
   agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
   gacaggccaa aacctcctcg gctccaacc ggcagacctt cctatcccgg agccaaaccc 1020
   aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
   aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacaggggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
10  attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
   gggaattttg tgttctttaa aggtaaacaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
   cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tgggtattgat 1320
   tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
   agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
15  aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
   ttctacaaag gaaaggagta ttggaaatcc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
   catccaagat ccatacctca ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
   gaaggacaca ccccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
   actgtgaaag ccatagctat tgcattcttc ccttatgcct ccttgatttg 1740
20  gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
   cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

```

```

25  <210> 106
     <211> 1560
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens

```

```

30  <300>
     <302> MMP17
     <310> NM004141

```

```

35  <400> 106
   atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcatcctgg acgaggccac cctggccctg 60
   atgaaaaccc cacgtgctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccagggc tcgcaggaga 120
   cgccaggctc cagcccccac caagtggaaac aagaggaaac tgcgtggag ggtccggacg 180
   ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
   aaggtctgga gcgcatttg gccctgaac ttccacgagg tggcgggcag caccgcgcag 300
   atccagatcg acttctccaa ggccgacccat aacgacggct accccttcga cggccccggc 360
40  ggcaccgtgg cccacgcctt ctccccggc caccaccaca ccgcccggga caccacttt 420
   gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
   gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt gggttaagcc atgtggccgc tgcacactcc 540
   atcatgcggc cgtactacca gggcccggtg ggtgaccgc tgcgctacgg gctccccctac 600
   gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
45  cagcccaggg agcctccctt gctgccggag cccccagaca accggtccag cgccccggcc 720
   aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cggaggccca gatccggggt 780
   gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggttga cgcgggaccg gcacctgggtg 840
   tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
   gtggacgcgg tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
50  tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
   agcctcccgc ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg ccacaaatga caggacttat 1080
   ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggacat ggacccccgc 1140
   tccccgccc agagccccct gtggagggtt gtccccagca cgctggacga cgctatgcgc 1200
   tggtcggacg gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
55  gagctggagg tggcaccggg gtaccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
   gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggacg cggcagaggg gccccgcgcc 1380
   cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacgggt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
   tctggggcat cctctcccc gggggcccc tggcactggg tggtgtgccac catgctgtg 1500
60  ctgctgcgcg cactgtcacc aggcgccttg tggacagcgg cccaggccct gacgtatga 1560

```

```

<210> 107

```

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107

10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgccgcg ccgtcgccca tcatcaagtt ccccgcgat 120
gtcgccccca aaacggacaa agagttagca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240
tttggactgc ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tccagaccat gcggaagcca 300

15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtgggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggacct agagacagtg 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gcggttttct 480
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540
ggataccctt ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600

20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaaagt 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gactactgca agttcccctt cttgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgtctc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agccctgttc 840
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900

25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggccgc acggatggct accgctggtg cggcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgccttg agaccgccat gtccactggt 1020
ggtgggaact cagaagggtg cccctgtgtc tcccccttca ctttcttggg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccgg ccgcagtgc ggaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200

30 gcagcccacg agtttgcca cgccatgggg ctggagcact cccaagacct tggggccctg 1260
atggcaccga ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc cacccccaca 1380
ctgggcccctg tcaactcctg gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
atccgtggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggaactg gacgccacgt 1500

35 gacaagccca tggggcccct gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtagccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800

40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggacctgc agggcgggcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaacacaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108

60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgcct tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaacag tttgttagga gaaaggacag tggtcctggt 180

```

5  gttaaaaaaa tccgagaaat gcagaagttc cttggattgg aggtgacggg gaagctggac 240
   tccgacactc tggaggtgat ggcgaagccc aggtgtggag ttcttgacgt tggtcacttc 300
   agaacccttc ctggcatccc gaagtggagg aaaaccacc ttacatacag gatttgtgaat 360
   tatacaccag atttgccaaa agatgctgtt gatctgctg ttgagaaagc tctgaaagtc 420
   tgggaagagg tgactccact cacattctcc aggctgtatg aaggagaggc tgatataatg 480
   atctcttttg cagtttagaga acatggagac ttttaccctt ttgatggacc tggaaatggt 540
   ttggcccatg cctatgcccc tggggccaggg attaatggag atgcccactt tgatgatgat 600
   gaacaatgga caaaggatac aacagggacc aatttatttc tcgttgctgc tcatgaaatt 660
   ggccactccc tgggtctctt tcactcagcc aacactgaag ctttgatgta cccactctat 720
10 cactcactca cagacctgac tcggttccgc ctgtctcaag atgatataaa tggcattcag 780
   tccctctatg gacctcccc tgactccctt gagaccccc tggtaaccac ggaacctgtc 840
   cctccagaac ctgggacgcc agccaactgt gatcctgctt tgtcctttga tgctgtcagc 900
   actctgaggg gagaaatcct gatctttaa gacaggcact tttggcgcaa atccctcagg 960
   aagcttgaac ctgaattgca tttgatctct tca'tttggc catctcttcc ttcaggcgtg 1020
15 gatgccgcat atgaagttac tagcaaggac ctctgtttca tttttaaagg aaatcaattc 1080
   tgggcatca gaggaatga ggtacgagct ggataccaa gaggcatcca caccctaggt 1140
   ttccctccaa ccgtgaggaa aatcgatgca gccatttctg ataaggaaaa gaacaaaaca 1200
   tatttctttg tagaggacaa atactggaga tttgatgaga agagaaattc catggagcca 1260
   ggctttccca agcaaatagc tgaagacttt ccagggattg actcaaagat tgatgctgtt 1320
20 tttgaagaat ttgggttctt ttatttcttt actggatctt cacagttgga gtttgaccca 1380
   aatgcaaaga aagtgcaca cactttgaag agtaacagct ggcttaattg ttga 1434

```

```

25 <210> 109
   <211> 1404
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

```

```

30 <300>
   <302> MMP8
   <310> NM002424

```

```

35 <400> 109
   atgttctccc tgaagacgct tccatttctg ctcttactcc atgtgcagat ttccaaggcc 60
   tttctgtgat cttctaaaga gaaaaataca aaaactgttc aggactacct ggaaaagttc 120
   taccaattac caagcaacca gtatcagctc acaagggaaga atggcactaa tgtgatcggt 180
   gaaaagctta aagaaatgca gcgatttttt ggggtgaatg tgacggggaa gccaaatgag 240
   gaaactctgg acatgatgaa aaagcctcgc tgtggagtgc ctgacagtgg tggttttatg 300
   ttaaccccag gaaaccccaa gtgggaacgc actaacttga cctacaggat tgcgaaactat 360
40 accccacagc tgtcagaggc tgaggtagaa agagctatca aggatgcctt tgaactctgg 420
   agtgttgcat cacctctcat ctccaccagg atctcacagg gagaggcaga tatcaacatt 480
   gctttttacc aaagagatca cggtgacaat tctccatttg atggacccaa tggaaatcctt 540
   gctcatgcct ttcagccagg ccaaggatg ggaggagatg ctcattttga tgccgaagaa 600
   acatggacca acacctcgc aaattacaac ttgtttcttg ttgctgtcga tgaatttggc 660
45 cattctttgg ggctcgctca ctctctgac cctgggtgct tgatgtatcc caactatgct 720
   ttcagggaaa ccagcaacta ctactccct caagatgaca tcgatggcat tcaggccatc 780
   tatggacttt caagcaacct tatccaacct actggacca gcacacccaa accctgtgac 840
   ccagtttga catttgatgc tatcaccaca ctccgtggag aaatactttt ctttaaagac 900
   aggtacttct ggagaaggca tcctcagcta caaagagtcg aaatgaattt tatttctcta 960
50 ttctggccat ccttccaac tggatatacag gctgcttatg aagattttga cagagacctc 1020
   attttctat ttaaaggcaa ccaatactgg gctctgagt gctatgatat tctgcaagggt 1080
   tatcccaagg atatatcaaa ctatggcttc ccagcagcg tccaagcaat tgacgcagct 1140
   gttttctaca gaagtaaaac atactcttt taaaatgacc aattctggag atatgataac 1200
   caaagacaat tcatggagcc aggttatccc aaaagcatat cagggtgcct tccaggaata 1260
55 gagagtaaag ttgatgcagt tttccagcaa gaacatttct tccatgtctt cagtggacca 1320
   agatattacg catttgatct tattgtcag agagtacca gagttgcaag aggcaataaa 1380
   tggettaact gtagatatgg ctga 1404

```

```

60 <210> 110
   <211> 2124
   <212> DNA

```

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

atgagcctct	ggcagccct	ggtcctggtg	ctcctggtgc	tgggctgctg	ctttgctgcc	60
cccagacagc	gccagtcac	ccttggtgctc	ttcctggag	acctgagaac	caatctcacc	120
gacaggcagc	tggcagagga	atacctgtac	cgctatggtt	acactcgggt	ggcagagatg	180
cgtggagagt	cgaaatctct	ggggcctgcg	ctgctgcttc	tccagaagca	actgtccctg	240
cccagagacc	gtgagctgga	tagcgccacg	ctgaaggcca	tgcgaacccc	acggtgctgg	300
gtcccagacc	tgggcagatt	ccaaaccttt	gagggcgacc	tcaagtggca	ccaccacaac	360
atcacctatt	ggatccaaaa	ctactcgga	gacttgccgc	ggcggtgat	tgacgacgcc	420
tttggccgcg	ccttcgcact	gtggagcgcg	gtgacgcgc	tcaccttcac	tcgctgtac	480
agccgggacg	cagacatcgt	catccagttt	ggtgtcgcg	agcagggaga	cgggtatccc	540
ttcgacggga	aggacgggct	cctggcacac	gcccttcctc	ctggcccccg	cattcaggga	600
gacgccatt	tcgacgatga	cgagttgttg	tcctgggca	agggcgctcg	ggttccaact	660
cggtttgaa	acgcagatgg	cgcggcctgc	cacttccct	tcattcttga	ggcgcgctcc	720
tactctgcct	gcaccaccca	cggctcgtcc	gacggcttgc	cctggtgcag	taccacggcc	780
aactacgaca	ccgacgaccg	gtttggcttc	tgccccagcg	agagactcta	caccacggac	840
ggcaatgctg	atgggaaacc	ctgccagttt	ccattcatct	tccaaggcca	atcctactcc	900
gctgcacca	cggacggctg	ctccgacggc	taccgctggt	gcgccaccac	cgccaactac	960
gaccgggaca	agctcttcgg	cttctgccc	acccgagctg	actcgacggg	gatggggggc	1020
aactcggcgg	gggagctgtg	cgtcttcccc	ttcactttcc	tgggtaagga	gtactcgacc	1080
tgtaccagcg	aggcccgcg	agatgggcgc	ctctggtgcg	ctaccacctc	gaactttgac	1140
agcgacaaga	agtggggctt	ctgcccggac	caaggataca	gtttgttcc	cgtggcgggc	1200
catgagttcg	gccacgcgct	gggcttagat	cattcctcag	tgccggaggc	gctcatgtac	1260
cctatgtacc	gcttcactga	ggggcccccc	ttgcataaag	acgacgtgaa	tggcatccgg	1320
cacctctatg	gtcctcgccc	tgaacctgag	ccacggcctc	caaccaccac	cacaccgcag	1380
cccacggctc	ccccgacggg	ctgccccacc	ggacccccca	ctgtccaccc	ctcagagcgc	1440
cccacagctg	gccccacagg	tccccctca	gctggcccca	cagggtcccc	cactgctggc	1500
cctttacagg	ccactactgt	gcctttgagt	cgggtggacg	atgcctgcaa	cgtgaacatc	1560
ttcgacggca	tcgcggagat	tgggaaccag	ctgtatttgt	tcaaggatgg	gaagtactgg	1620
cgattctctg	agggcagggg	gagccggcgc	cagggccct	tccttatcgc	cgacaagtgg	1680
cccgcgctgc	cccgaagct	ggactcggtc	tttgaggagc	ggctctccaa	gaagcttttc	1740
ttcttctctg	ggcgccagg	gtgggtgtac	acaggcgct	cgtgctggg	cccagggcgt	1800
ctggacaagc	tgggcctggg	agccgacgtg	gccaggtga	ccggggccct	ccggagtggc	1860
agggggaaga	tgctgctgtt	cagcgggcgg	cgctctgga	ggttcgacgt	gaaggcgag	1920
atggtggatc	cccggagcgc	cagcgagggtg	gaccggatgt	tccccggggt	gcctttggac	1980
acgcacgacg	tcttcagta	ccgagagaaa	gcctatttct	gccaggaccg	cttctactgg	2040
cgcgtgagtt	cccggagtga	gttgaaccag	gtggaccaag	tgggctacgt	gacctatgac	2100
atcctgcagt	gcctgagga	ctag				2124

45

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55

<400> 111

atggctgacg	ttttcccg	caacgactcc	acggcgtctc	aggacgtggc	caaccgcttc	60
gcccgcaaa	gggcgctg	gcagaagaac	gtgcacgagg	tgaaggacca	caaattcatc	120
gcgcgcttc	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggggtt	180
gggaaacaag	gcttccagt	ccaagtttgc	tgttttggg	tccacaagag	gtgccatgaa	240
tttggtactt	tttctgtcc	gggtgcggat	aagggaccgc	acactgatga	cccaggagc	300
aagcacaagt	tcaaaatcca	cacttacgga	agcccccact	tctgcgatca	ctgtgggtca	360
ctgctctatg	gacttatcca	tcaagggatg	aatgtgaca	cctgcgatat	gaacgttcac	420

60

	aagcaatgcg	tcataaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggatttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
	attcctgatc	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaaccaaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
5	ccgcagtggg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaac	acaagggaatg	acttcatggg	atccccttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagt	gcttaacca	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtaccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggcctgctg	gcaacaaagt	catcagtcct	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tgttgggaaa	ggggagttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	caggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgatcca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgcg	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	cccgttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttcttct	ttcataaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgctct	gttgtatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atttgatggg	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagaggagc	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatg	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	cagggagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgtctt	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210>	112					
	<211>	2022					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
35	<300>						
	<302>	PKC beta					
	<310>	X07109					
	<400>	112					
40	atggctgacc	cggctgcggg	gcccgcgcgg	agcagggggc	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgcacaa	gcccctccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgttctt	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgtttgtgg	tgacaaagcg	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcgctgac	aagggtccag	cctccgatga	cccccgagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcccgcggc	480
	cgcactctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccaaaa	ccatcaaatg	ctccctcaac	660
	cctgagtggg	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgagge	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcagggaa	ccaaggtccc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atttgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gattttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaaggtcat	gcttttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttccctga	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccatgg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atggggggcg	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tgttcttctt	acagagtaag	1380

5 ggcattcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
 aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
 ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
 tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
 tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaacacaa cgtagcctat 1680
 cccaagtota tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacaccca 1740
 ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
 cggtatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccca 1920
 10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
 tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

15 <210> 113
 <211> 2031
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> PKC delta
 <310> NM006254

25 <400> 113
 atggcgccgt tcctgcgcac cgcttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
 gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
 gggaaaacac tgggtcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggagtc gacgttcgat 180
 gcccacatct atgaggggag cgatccagc attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgggt ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgtgatgtc tgttcagtat 360
 30 ttcttgaggg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
 acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
 tttatcgcca cttcttttgg gcaacccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
 ggctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
 atcgacaaga tcacgggcag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatattc 660
 35 cagaaagaac gttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tggatgaaga gggattaaag 780
 tgtgaagact gccgcatgaa tgtgacccat aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840
 ggcatacaac agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcaccagag agcctcccg 900
 agatcagact cagcctcttc agagcctgtt gggatatatc aggggtttcg gaagaagacc 960
 40 ggagtgtctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcate ttccacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080
 gggaaaggtg tgcttgagga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
 aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtga ccatgggtga gaagcgggtg 1200
 ctgacacttg ccgcagagaa tcccttttcc acccacctca tctgcaacct ccagaccaag 1260
 45 gaccacctgt tctttgtgat ggagtccctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
 ctgcagtctc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
 ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500
 ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc acccctgact atatcgcccc tgagatccca 1560
 50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggctct tctgtacgag 1620
 atgctcattg gccagtcctc cttccatggt gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680
 cgtgtggaca cgccacatta tccccgtgtg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
 aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800
 cctttcttca agacataaaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttggg gccaccttc 1860
 55 aggcccaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
 aaggcgccgc tctctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
 gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gagcacctcc tggagattg a 2031

60 <210> 114
 <211> 2049
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
gggctgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggacccct atctgacggg gagcgtggac cagggtgcgcg tgggccagac cagcaccaag 180
cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggcgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgcct cggacacctt cgagggttg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggaataa cccttaccgg gagtttctact 420
15 gaagctactc tccagagaga ccgatcttcc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480
atgcgaaggc gagtccacca gatcaatgga cacaagtcca tggccacgta tctgaggcag 540
cccactact gctctcactg cagggagttt atctggggag tggttgaggaa acagggttat 600
cagtgcgaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660
tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcatcac 780
tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttcgatgtca agcgaaacgt gcccttaact gtggggtaaa tgcggtggaa 900
cttgcgaaga ccctggcagg gatgggtctc caaccgggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
ctcgtttcca gatcgacctt aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
25 attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtggtg 1080
gggaaggagg gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggcccgcc aatcacccct tcctcactca gttgttctgc 1260
tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg gggtgacttg 1320
30 atgttccaca ttcagaagtc tctgtgtttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tcctgttgga ccacgagggg cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggaggagg tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatata 1560
gctccagaga tcctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggt ggcaatgggc 1620
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aaccacacca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agaccagaa tcaaatcccg agaagatgtc 1920
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gaccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

atgtttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtott aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
gcacggaaac acccgtacct taccacactc tactgtctgt tccagaccaa ggaccgcctc 180
tttttcgtca tggaaatagt aaatgggtga gacctcatgt ttcagattca gcgctccccg 240
aaattcgacg agcctcgctc acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggctact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggtattc gaatgggtgtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480

gagtatggcc cctccgtgga ctggtgggccc ctgggggtgc tgatgtaaga gatgatggct 540
 ggacagcctc cctttgaggc cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
 gacgtgctgt acccagctctg gctcagcaag gaggctgtca gcatcttgaa agctttcatg 660
 5 acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcga ggacgccatc 720
 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
 ccacccttca aaccacgcat taaaaccaaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
 acccgggaag agccggtact cacccttggtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
 gaggaattca aagggtttctc ctactttggt gaagacctga tgccttga 948

10 <210> 116
 <211> 1764
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> PKC iota
 <310> NM002740

20 <400> 116
 atgtcccaca cggctcgcagg cggcgggcagg ggggaccatt cccaccaggc cggggtgaaa 60
 gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
 ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
 25 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300
 ccagaacgct ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccattctacc tagaggtgca 360
 cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
 aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttgagac ccaaggatat 480
 aagtgcatac actgcaaact cttggttcac aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
 30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgccc tggatcagtc atccatgcat 600
 tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660
 gtttgtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
 ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagtattgc caaagtactg 780
 ttggttcgat taaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
 35 gttaattgat atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
 tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgcttcc agacagaaag cagattgttc 960
 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgttcc atatgcagcg acaaaagaaa 1020
 cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
 catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
 40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaagggaag gattacggcc aggagatata 1200
 accagcactt tctgtggtac tcctaattac attgtcctct aaatttttaag aggagaagat 1260
 tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcca tgtttgagat gatggcagga 1320
 aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
 ctcttccaag ttatttttga aaaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
 45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
 caaacaggat ttgctgatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
 atggagcaaa aacaggtggt acctcccttt aaaccataata tttctgggga atttggtttg 1620
 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tccctccaga tgacgatgac 1680
 attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740
 50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55 <210> 117
 <211> 2451
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> PKC mu
 <310> XM007234

<400> 117

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggc gatcttattg aagtggctctt gtcagcttcc 120
 gccacctttg aagactttca gattcgtccc cagcgtctct ttgttcattc atacagagct 180
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtcttaaa 240
 5 tgtgaagggt gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300
 agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctgggggtcag caccatccgc 360
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420
 tcagagtcgt ttattggctg agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540
 10 tcctacaccc ggcccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
 cagggcttgc agtgcaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
 ccaaacaact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
 atggatgata tggagaagc aatgggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840
 15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccagc aggacgcaa cagaaccatc 900
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
 20 gtaaaaaactt cagctttaat tcctaattggg gccaatcctc attgtttcga aatcactacg 1200
 gcaaattgtag tgtattatgt gggagaaaaat gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaatt 1260
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320
 cagcatgccc ttatgcccgt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaattgcc agattcaaga aaatgtggac 1440
 25 atcagcacag tatatcagat ttttcctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaatt 1500
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560
 ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagAAC 1620
 cttcatcacc ctgggtgtgt aaatttgag tgtatgtttg agacgctga aagagtgttt 1680
 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaaggc 1740
 30 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcggcac 1800
 cttcattttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
 gctgatecct ttcctcaggt gaaactttgt gatatttggt ttgcccggat cattggagag 1920
 aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
 aacaagggtc acaatcgctc tctagacatg tggctgtgtt gggctatcat ctatgtaagc 2040
 35 ctaagcggca cattcccat taatgaagat gaagacatac acgaccaaatt cagaatgca 2100
 gctttcatgt atccaccaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttatc 2160
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220
 ccttggctac aggaactatca gacctgggta gatgtgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
 gagegctaca tcacccatga aagtgatgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgacgag 2340
 40 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggt gagcgtgtca gcacccatg a 2451

45 <210> 118
 <211> 2673
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> PKC nu
 <310> NM005813

55 <400> 118
 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcctaaga cgggactctc tgeccgactc 120
 tctaattgaa gcttcagtgc accatcactc accaactcca gaggtcagt gcatacagtt 180
 tcatttctac tgcaaatggg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagtgt atcaaaagt tccagagtgt 300
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcagaaaac 360
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480
 tcttacaaag ctctacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataaact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgga	gtggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaaggtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	caaaaaagaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtccatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgaggggtt	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaa	gggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gcagcaaat	gtctaacatt	atttcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccacttttcag	aaattctcag	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tgggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tgcgcaagcc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcaacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgatatc	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgcagatgag	1740
	gtgcttggtt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggtatattt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaacg	agtctttgta	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttccagaac	gaattactaa	attcatggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	catttttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgtctgct	tgcatacagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggatttg	cacgcatac	tgggtgaaaag	tcatttcagga	gatctgtggg	aggaactcca	2220
	gcatacttag	aacctgaagt	tctccggagc	aaaggttaca	accgttcctc	agatatgttg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaatacca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaatac	atggagagaa	2400
	atttctgggtg	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgataacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaataccag	atgatatgga	agaagatcct	taa			2673
	<210>	119					
40	<211>	2121					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
45	<302>	PKC tau					
	<310>	NM006257					
	<400>	119					
	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
50	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgtca	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcattg	cagatcattg	tgaaaggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tcgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgcta	gaatgcaaga	360
55	tactttcttg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gctttgcata	agcgccgggg	tgccatcaag	caggcaagg	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acattttgct	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtgc	gcacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccagact	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatgcc	agacaaagg	ggccaacctt	840

5 tgtggcataa accagaagct aatggctgaa ggcgtggcca tgattgagag cactcaacag 900
 gctcgtgct taagagatac tgaacagatc ttcagagaag gtccggttga aattgggtctc 960
 ccatgctcca tcaaaaatga agcaaggccg ccatgtttac cgacaccggg aaaaagagag 1020
 cctcagggca tttcctggga gtctccgttg gatgaggtgg ataaaatgtg ccatcttcca 1080
 gaacctgaac tgaacaaaaga aagaccatct ctgcagatta aactaaaaat tgaggatttt 1140
 atcttgacaca aaatgttggg gaaaggaagt tttggcaagg tcttcttggc agaattcaag 1200
 aaaaccaatc aatttttcgc aataaaggcc ttaaagaaag atgtgttctt gatggacgat 1260
 gatgttgagt gcacgatggt agagaagaga gttctttcct tggcctggga gcatccgttt 1320
 ctgacgcaca tgtttttgtac attccagacc aaggaaaacc tcttttttgt gatggagtac 1380
 10 ctcaacggag gggacttaat gtaccacatc caaagctgcc acaagttcga cctttccaga 1440
 gcgacgtttt atgtctgtga aatcattctt ggtctgcagt tccttcattc caaaggaata 1500
 gtctacaggg acctgaagct agataacatc ctgttagaca aagatggaca tatcaagatc 1560
 gcggtttttg gaatgtgcaa ggagaacatg ttaggagatg ccaagacgaa taccttctgt 1620
 gggacacctg actacatcgc cccagagatc ttgctgggtc agaaatacaa ccactctgtg 1680
 15 gactggtggt ccttcggggt tctcctttat gaaatgctga ttggtcagtc gcctttccac 1740
 gggcaggatg aggaggagct ctccactcc atccgcatgg acaatccctt ttaccacagg 1800
 tggctggaga aggaagcaaa ggaccttctg gtgaagctct tcgtgcgaga acctgagaag 1860
 aggctgggag tgaggggaga catccgcag caccctttgt ttcgggagat caactgggag 1920
 gaacttgaac ggaaggagat tgacccaccg ttccggccga aagtgaatc accatttgac 1980
 20 tgcagcaatt tcgacaaaaga attcttaaac gagaagcccc gctgtcatt tgccgacaga 2040
 gcactgatca acagcatgga ccagaatatg ttcaggaact tttccttcat gaacccggg 2100
 atggagcggc tgatatectg a 2121

25 <210> 120
 <211> 1779
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> PKC zeta
 <310> NM2744

35 <400> 120
 atgcccagca ggaccgaccc caagatggaa gggagcggcg gccgcgtccg cctcaaggcg 60
 cattacgggg gggacatctt catcacagc gtggacgccc ccacgacctt cgaggagctc 120
 tgtgagggaag tgagagacat gtgtcgtctg caccagcagc acccgctcac cctcaagtgg 180
 gtggacagcg aagggtgaccc ttgcacggtg tcctcccaga tggagctgga agaggctttc 240
 40 cgcttgcccc gtcagtgcag ggaatgaagg ctcacatctc atgttttccc gaggacccct 300
 gagcagcctg gcctgccatg tccgggagaa gacaaatcta tctaccgccc gggagccaga 360
 agatggagga agctgtaccg tgccaacggc cacctcttcc aagccaagcg ctttaacagg 420
 agagcgtact gcggtcagtg cagcgagagg atatggggcc tcgcgaggca aggctacagg 480
 tgcataact gcaaaactgct ggteccataag cgctgccacg gcctcgtccc gctgacctgc 540
 45 aggaagcata tggattctgt catgccttcc caagagcctc cagtagacga caagaacgag 600
 gagcgcgacc ttcttccga ggagacagat ggaattgctt acatttcctc atcccgaag 660
 catgacagca ttaaagacga ctccgaggac cttaagccag ttatcgatgg gatggatgga 720
 atcaaaatct ctcaggggct tgggctgcag gactttgacc taatcagagt catcgggcgc 780
 gggagctacg ccaagggttct cctgggtcgg ttgaagaaga atgaccaa attacgccatg 840
 50 aaagtgggta agaaagagct ggtgcatgat gacgaggata ttgactgggt acagacagag 900
 aagcacgtgt ttgagcaggc atccagcaac ccttctctgg tcggattaca ctctgcttc 960
 cagacgacaa gtcgggttgtt cctggctcatt gactacgtca acggcgggga cctgatgttc 1020
 cacatgcaga ggcagaggaa gctccctgag gagcacgcca ggttctacgc ggccgagatc 1080
 tgcacgccc tcaacttctt gcacgagagg gggatcatct acagggacct gaagctggac 1140
 aacgtcctcc tggatgcgga cgggcacatc aagctcacag actacggcat gtgcaaggaa 1200
 55 ggcctgggccc ggggtgacac aacgagcact ttctgcggaa ccccgaaatca catcgcccc 1260
 gaaatcctgc ggggagagga gtacgggttc agcgtggact ggtgggcgct gggagtcctc 1320
 atgtttgaga tgatggccgg gcgctccccg ttcgacatca tcaccgacaa cccggacatg 1380
 aacacagagg actacctttt ccaagtgatc ctggagaagc ccatccggat ccccggttc 1440
 ctgtccgtca aagcctccca tggtttaaaa ggatttttaa ataaggaccc caaagagagg 1500
 60 ctgggctgcc ggccacagac tggattttct gacatcaagt ccacgcgtt cttccgagc 1560
 atagactggg acttgctgga gaagaagcag gcgctccctc cattccagcc acagatcaca 1620
 gacgactacg gtctggacaa ctttgacaca cagttcacca gcgagccgt gcagctgacc 1680

```

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5  <210> 121
   <211> 576
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

10 <300>
   <302> VEGF
   <310> NM003376

15 <400> 121
   atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgctcta cctccaccat 60
   gccaaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
   gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctggtggac 180
   atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
   atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcttgaggt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
   agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
   aatccctgtg ggcttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
   tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
   gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cgtgtga 576

25 <210> 122
   <211> 624
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

30 <300>
   <302> VEGF B
   <310> NM003377

35 <400> 122
   atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
   gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
   gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gagtggtggg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggccaaaca gctgggtgcc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240
   tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300
   atcctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctggggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
   cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcgtgtga agccagacag ggctgccact 420
   cccaccacc gtccccagcc ccgttctggt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tccccactca gcccagggc cctctgcccc cgctgcaccc 540
   agcaccacca gcgcctgac ccccgacct gccgcgccg ctgccgacgc cgcagcttcc 600
   tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
   <211> 1260
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

55 <300>
   <302> VEGF C
   <310> NM005429

60 <400> 123
   atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgctgc gctgetcccc 60
   ggtcctcgcg aggcgcccgc cgccgcccgc gccttcgagt ccggactcga cctctcggac 120
   ggggagcccc acgcgggcca ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

```

5 cggctctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct accagaata ttggaaaatg 240
 tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
 tcaaggacag aagagactat aaaatttgct gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360
 agtattgata atgagtgagg aaagactcaa tgcattgccac gggagggtgtg tatagatgtg 420
 5 gggaaaggagt ttggagtgcg gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
 agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgc tgaacaccag cacgagctac 540
 ctacagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggcccaa accagtaaca 600
 atcagttttg ccaatcacac ttccctgccg tgcattgtct aactggatgt ttacagacaa 660
 gttcattcca ttattagacg ttccctgccg gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720
 10 aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
 gattttatgt ttctctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
 ggaccaaaca aggagctgga tgaagagacc tgtcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900
 cctgccagct gtggaccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg tgtctgtaaa 960
 15 aacaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaa cacatgccag 1020
 tgtgtatgta aaagaactcg ccccagaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagtcca ccacaaaca 1140
 tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggattttca 1200
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260

20 <210> 124
 <211> 1074
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> VEGF D
 <310> AJ000185

30 <400> 124
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60
 ctggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
 gaacgatctg aacagcagat cagggtctgt tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
 35 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggtctgagg tcaaaagtgt taccagtatg 240
 gactctcgct cagcatccca tcggtccact aggtttgctg caactttcta tgacattgaa 300
 aactaaaag ttatagatga agaattggca agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
 gtggaggtgg ccagtgaagc ggggaagagt accaaccatc tcttcaagcc cccttgtgtg 420
 aacgtgttcc gatgtggtgg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
 40 acctcgtaaa tttccaaaca gctctttgag atatcagtgc ctttgacatc agtacctgaa 540
 ttagtgcctg ttaaagttag caatcatata ggttgtaagt gcttgccaac agcccccg 600
 catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660
 tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggtagca acaaatgtaa atgtgttttg 720
 caggaggaaa atccacttgc tggaaacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780
 45 tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cgttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840
 cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagtgtgt ttgagtgc aaagagtctg 900
 gagacctgct gccagaagca caagctattt caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
 tgcccttttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgccgc 1020
 tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg ccccacagcc gaaagaatcc ttga 1074

50 <210> 125
 <211> 1314
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> E2F
 <310> M96577

60 <400> 125
 atggccttgg ccggggcccc tgccggcgcc ccatgcgcgc cggcgctgga ggccctgctc 60
 ggggccggcg cgctcgcgct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc ccgcggcgcg ccgcggccgg cccctgcgac 180
 cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgcccgcg 240
 cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
 ctggccgaga gcagtggggc agctcggggc agaggccggc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
 5 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tcaactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420
 gagctgctga gccactcggc tgacgggtgtc gtgcacctga actgggctgc cgagggtgctg 480
 aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
 gccaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
 ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
 10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
 cagcgcctgg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
 atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
 aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900
 gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
 15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
 tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
 cggatgggca gcctgcgggc tcccgtaggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcgggc 1140
 gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tcctccctga ggagttcatc 1200
 agcctttccc caccaccaga ggcctcgcac taaccattcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
 20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccttggaattb ctga 1314

<210> 126
 <211> 166
 25 <212> DNA
 <213> Human papillomavirus

<300>
 <302> EBER-1
 30 <310> Jo2078

<400> 126
 ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccgc 60
 tcccgggtac aagtcccggg tggtgaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
 35 tttctgcccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

<210> 127
 <211> 172
 40 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> EBER-2
 45 <310> J02078

<400> 127
 ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
 cccgaggtca agtcccggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca ttgcaagtc 120
 50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

<210> 128
 <211> 651
 55 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS2
 60 <310> AJ238799

<400> 129

```

    atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcggttt tcgtaggtct gatactcttg 60
    acctgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtggtt acaatatttt 120
    atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180
    cgcgatgccg tcatctcct cactgcgcg atccaccag agctaactct taccatcacc 240
5   aaaatcttgc tcgccatact cgggccactc atggtgctcc aggtggtat aaccaaagtg 300
    ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaaggttgc 360
    gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
    tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
    gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10  accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgccgtct ccgccgcag ggggagggag 600
    atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

    <210> 129
15  <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
20  <302> NS4A
    <310> AJ238799

    <400> 129
25  gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
    gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccgga aa gccggccatc attcccagaca 120
    ggggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagt c 161

    <210> 130
30  <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
35  <302> NS4B
    <310> AJ238799

    <400> 130
40  gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
    gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtggtggaa 120
    tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
    atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
    gcattcacag cctctatcac cagcccgctc accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300
    ctggggggat ggggtggccgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc ttctgtaggc 360
45  gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaaggtgct tgtggatatt 420
    ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggc catgagcggc 480
    gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatccctct ccctggcgcc 540
    ctagtctgct gggctcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtggggcc aggggagggg 600
    gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50  acgcactatg tgcctgagag cgacgtgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
    accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
    tgc 783

    <210> 131
55  <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
60  <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131
 5 tccgggtcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgtgac tgatttcaag 60
 acctgggtcc agtccaagct cctgcccgga ttgccgggag tccccctctt ctcattgtcaa 120
 cgtgggttaca agggagtctg gcggggcgac ggcatcatgc aaaccacctg cccatgtgga 180
 gcacagatca cgggacatgt gaaaaacggg tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcatggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgccc 300
 tccccggcgc caaattatto tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
 10 gttacgcggg tgggggattt cactacgtg acgggcatga cactgacaa cgtaaagtgc 420
 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atggggtgcg gttgcacagg 480
 tacgtccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggagggtca cattcctggt cgggctcaat 540
 caatacctgg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaac cggacgtagc agtgctcact 600
 tccatgtctca ccgacccttc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
 15 gcaacatgca ctaccgtca tgactcccc gacgtgacc tcatcgaggc caacctcctg 780
 tggcggcagg agatggcgcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaagtatc cgttccggcg 900
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccatatgggc acgcccgat 960
 20 tacaaccctc cactgttaga gtcttgaag gacccggact acgtccctcc agtggtacac 1020
 gggtgtccat tgccgcctgc caaggccct ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcaaggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg gcgacgagg atccgacgtt gagtctgact cctccatgcc ccccttgag 1260
 25 ggggagccgg gggatcccg tctcagcgac ggtcttgggt ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 agtgaaggac tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccataca atgactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttgggt ctatgtctaca 120
 acatctcgca gcgcaagcct gcggcagaag aagggtcacct ttgacagact gcaggctcctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaaagg cgtccggaac ctatccagca aggccgttaa ccacatccgc 360
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420
 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttattc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtggtctcc 540
 accctccctc aggcctgtat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcatatgac 660
 acccgctggt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 50 caatgttgtg acttgccccc cgaagccaga caggccataa ggtcgtcac agagcggctt 780
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact gcggctatcg ccggtgcccgc 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggccgct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggcctacg ggcccttcacg 1020
 55 gaggtatga ctagatactc tgccccctc ggggacccgc ccaaaccaga ataccgactg 1080
 gagtgtgata catcatgtct ctccaatgtg tcagtgcgcg acgatgcacg tggcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccctgta cccaccacc ccccttgcgc gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgttg 1260
 60 gcaaggatga tctgtatgac tcatttcttc tagctcagga acaacttgaa 1320
 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc tgttactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcaatt aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccaggt 1440
 gagatcaata ggggtgcttc atgcctcagg aaacttgggg taccgccctt gcgagtctgg 1500

agacatcgagg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaaactcac tccaatcccc 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcgttgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg cgtttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgcctattac ggccactacc caacagacgc gaggcctact tggctgcacc atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggtcgagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120
 20 aatcttttct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttggac tgtctatcat ggtgccgggt 180
 caaagaccct tgccggccca aaggggccca tcacccaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgctcg ctggcaagcg cccccgggg cgcgttctct gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggacct ttactttggt acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggc ccgtctctca cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcaccc 480
 gaggggttgc gaaggcggtg gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggg 540
 ccccggtctt caccgacaac tcgtccctc cggccgtacc gcagacattc caggtggccc 600
 atctacacgc cctacttggt agcggcaaga gactaagggt gccggtcgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttgct ctgaaccgct ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtctct tgcgcagcgt ggttgctctg 840
 ggggcgccta tgacatcata atatgtgatg agtgcactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcatcgg cacagtctcg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cctttttatg gcaaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgctcgacg 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tccctcggtc tgtcgagtg ctatgacggg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cagccccgcc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 ggttgcccggt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggcctaccc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacgggtg tgcgccaggg cttaggctcc acctccatcg tgggaccaa 1740
 tgtggaagtg tctcatacgg cttaaagccta cgtgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacacc cataaccaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmm cell factor
 <310> M59964

<400> 134
 atgaagaaga cacaaacttg gattctcaet tgcatttatc ttcagctgct cctattttaat 60

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaatct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatggtt tgccaagtca ttgttggata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgata ttctggacaa gttttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtaaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccagggc tctttactoc tgaagaattc 420
 tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccccc tgttgcagcc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag ccttatactg gaagaagaga 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25 <400> 135
 atggtccctt cggtcggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtatttgttt ggctgcgtgc 60
 caggcccttg agaacagcac gtccccgctg agtgagacc cgcccggtggc tgcagcagtg 120
 gtgtccattt ttaatgactg cccagattcc cactcagt tctgcttcca tggaaacctc 180
 aggttttttg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
 30 cgctgtgagc atgcggacct cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtgtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
 atacactgct gccaggtccg aaaacactgt gagtgtgtcc gggccctcat ctgccggcac 420
 gagaagccca gcgccctcct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
 tga 483

35 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

45 <400> 136
 atgagccctt gggggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggaaagtcc cgcggaccgc gctgcccatg ggagccagtg cctctgtgt cgtggctctc 120
 tgttggctct acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacg agaaagagat cgtgcagggg 180
 50 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagacc cggccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaag actgctgcga ccctgcccac ctctttgcta tgactaaaat gaattcccct 300
 atggggaaga gcatgtggta tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaaccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 55 tttgtcatgc gatgcaatct cctccttttg tcaagtgaat aactaagga tgttggatcc 540
 aaaagtcaat tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600
 tggccagaaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccactcttga gggtttatta tacactgtca 720
 gatgttggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaacccca actttctgcg tagcattgga 780
 60 aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgcctgt ccacaggact ttttctgggt 840
 agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc ctttcttggc 960

```

ttccatgccca tgcccagagga atttctccaa ctctggtatc ttcataaaat cgggtgcactg 1020
agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcactccagc ccacttccta g 1071

5  <210> 137
   <211> 744
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

10  <300>
    <302> FGF14
    <310> NM004115

    <400> 137
15  atggcgcgcg ccacgcctag cggcttgatc cgccagaagc ggagggcgcg ggagcagcac 60
    tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
    aacggcaacc tgggtgatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
    ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgaacca gggtatattg caggcaaggc 240
    tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
20  tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaata 360
    acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
    cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcacccatg 480
    ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggtttttg gattaaataa ggaagggcaa 540
    gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
25  ttggaagttg ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaa 660
    cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
    gtcaacaaga gtaagacaac atag. 744

30  <210> 138
    <211> 1503
    <212> DNA
    <213> Human immunodeficiency virus

35  <300>
    <302> gag (HIV)
    <310> NC001802

    <400> 138
40  atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
    ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggag 120
    ctagaaccgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
    ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
    acagtagcaa ccctctattg tgtgcataca aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
45  ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
    gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
    caaatggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
    gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
    ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
50  ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcaccc agtgcacgca 660
    gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
    agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaaaataat cacctatccc agtaggagaa 780
    atttataaaa cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
    agcattctgg acataagaca aggaccaag gaaccttta gagactatgt agaccggttc 900
55  tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
    ttgttgggcc aaaatgcgaa ccagattgt aagactatct taaaagcatt gggaccagcg 1020
    gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggagtag gaggaccggg ccataaggca 1080
    agagttttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaatcag ctaccataat gatgcagaga 1140
    ggcaatttta ggaaccaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
60  acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtgtgt ggaaatgtgg aaaggaagga 1260
    caccaaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
    tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

```

gagagcttca ggtctgggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500
 taa 1503

5
 <210> 139
 <211> 1101
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

10
 <300>
 <302> TARBP2
 <310> NM004178

15
 <400> 139
 atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
 agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
 aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240
 20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
 ctggagccgg ccctggagga cagcagttct tttctctccc tagactcttc actgcctgag 360
 gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
 aggagcccc ccatggaact gcagccccct gtctccccctc agcagttctga gtgcaacccc 480
 gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
 25 acccaggagt ctgggccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
 ttcatgtaga ttgggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggccggccaaa 660
 atgctgcttc gagtgacac ggtgcctctg gatgcccggt atggcaatga ggtggagcct 720
 gatgatgacc acttctccat tgggtggggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
 ccagggtgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
 30 agttgctccc tgggctccct ggttgccctg gccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900
 ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960
 ggactctgcc agtgctcgtt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcattggctct 1020
 gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcg gtgccctgca gtacctcaag 1080
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35
 <210> 140
 <211> 219
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

40
 <300>
 <302> TAT (HIV)
 <310> U44023

45
 <400> 140
 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcctc caggaagtca gcctaagact 60
 gcttgtacca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccagtttg ttccataaca 120
 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
 50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

55
 <210> 141
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

60
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

<400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
ucuuaacuuc uuuucgagau gggg 24

20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist

30 <400> 143
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist

45 <400> 144
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
<211> 21

<212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 5 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

 <400> 146
 10 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

 <210> 147
 <211> 21
 15 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 20 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist .

 <400> 147
 25 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

 <210> 148
 <211> 22
 30 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
 GFP-Sequenz ist

 <400> 148
 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

 40 <210> 149
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 45 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

 50 <400> 149
 gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

 55 <210> 150
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150	
5	ccacaugaag cagcacgacu u	21
	<210> 151	
	<211> 21	
	<212> RNA	
10	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die	
15	komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 151	
	gucgugcugc uucauguggu c	21
20	<210> 152	
	<211> 24	
	<212> RNA	
25	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die	
30	komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
	<400> 152	
	uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35	<210> 153	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
40	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang	
	(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der	
	Neomycin-Sequenz ist	
45	<400> 153	
	acaggaugag gaucguuucg ca	22
	<210> 154	
50	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
55	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die	
	komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
	<400> 154	
60	ugcgaaacga uccucauccu gu	22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

15 <400> 155
gaugaggauc guuucgcaug a 21

20 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

30 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

35 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

45 <400> 157
acaggagag gaucguuucg caug 24

50 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60 <400> 158
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

<210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcucaugu gguc 24

10 <210> 160
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

15 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
 Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

30 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
 komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

45 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
aagucgugcu gcucaugug g 21

55 <210> 163
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

60 <400> 163
aagucgugcu gcucaugug guc 23

```

5  <210> 164
   <211> 20
   <212> RNA
   <213> Künstliche Sequenz

   <220>
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
10  (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

   <400> 164
15  ccacaugaag cagcacgacu

   <210> 165
   <211> 22
   <212> RNA
20  <213> Künstliche Sequenz

   <220>
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
25  antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

   <400> 165
30  agucgugcug cuucaugugg uc

   <210> 166
   <211> 20
   <212> RNA
35  <213> Künstliche Sequenz

   <220>
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
40  antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

   <400> 166
45  agucgugcug cuucaugugg

   <210> 167
   <211> 24
   <212> RNA
50  <213> Künstliche Sequenz

   <220>
   <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
55  (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

   <400> 167
      ccacaugaag cagcacgacu ucuu

   <210> 168
60  <211> 21
   <212> RNA
   <213> Künstliche Sequenz

```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggauuuua ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcugucc aa 22

5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu 24

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.